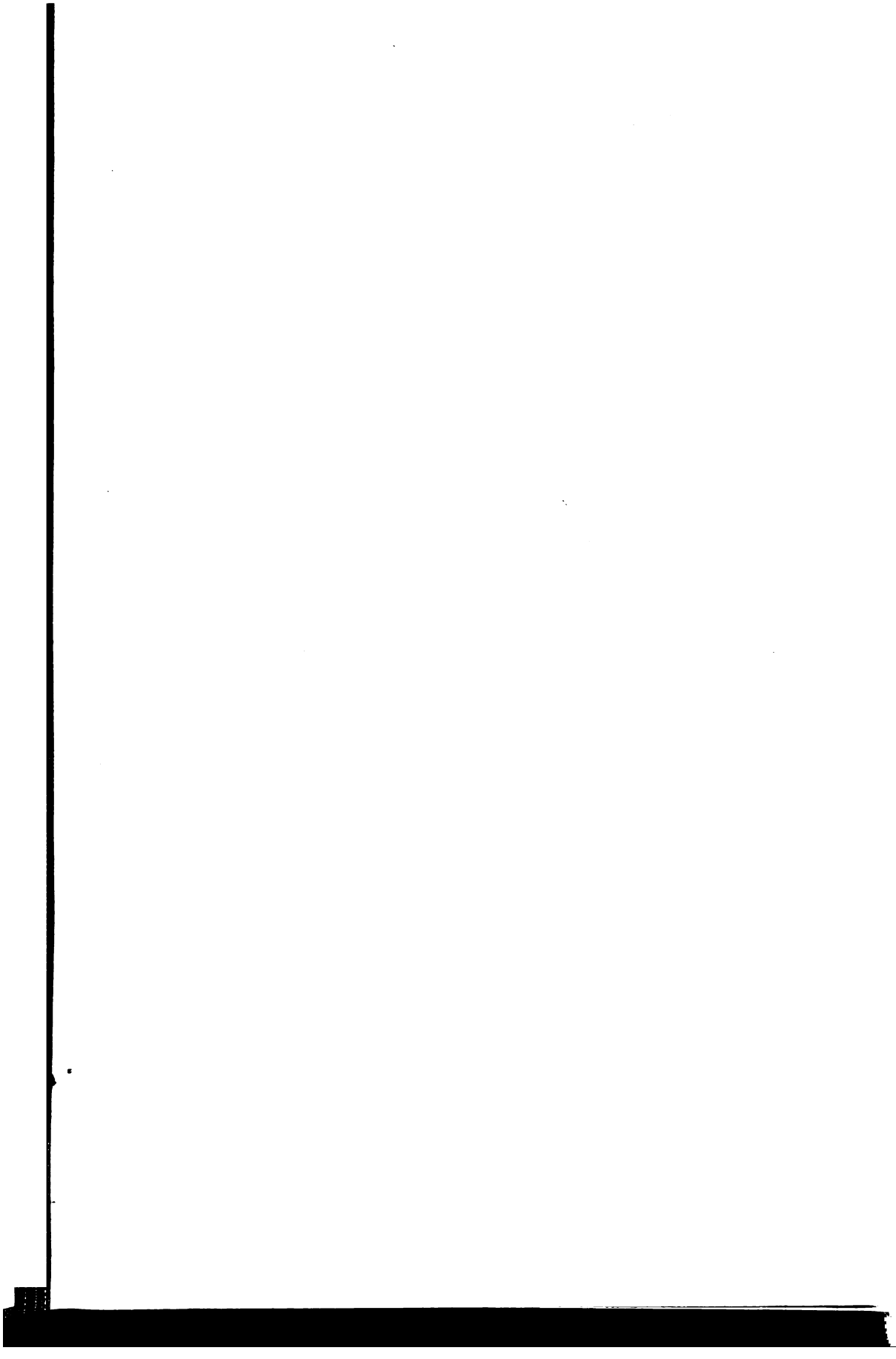
UC-NRLF
B 2 915 072

EXCHANGE

SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

BIOLOGY
LIBRARY
G



UNIV. OF
CALIFORNIA

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN UNIVERSITÄT KYUSHU.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND III.
HEFT I.
1917.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

R97
K95
v. 3
BIOLOGY
LIBRARY
G

INHALT.

Band III. Heft I.

SEITE.

Mitteilung über die Aetiologie, Infektion, Pathologie, Immunität, Prophylaxis und Serumbehandlung der Weilschen Krankheit (Spirochaetosis ictero-haemorrhagica Inada).
Von Prof. Dr. Ryokichi Inada, A. o. Prof. Dr. Yutaka Ido und Dr. Renjirō Kaneko, Dr. Rokurō Hōki, Dr. Hiroshi Itō, Dr. Kikuzō Okuda, Dr. Hidetsune Wani, Assistenten der Klinik 1

Ueber den im Blute der Rattenbisskranken nachweisbaren spezifischen Immunkörper, welcher den als Erreger der Rattenbisskrankheit angesprochenen Spirochaeten gegenüber spirochaetolytisch und -zid wirkt.
Von A. o. Prof. Dr. Yutaka Ido, Dr. Hiroshi Itō, Dr. Hidetsune Wani und Dr. Kikuzō Okuda, Assistenten der Klinik 145

Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Rattenbisskrankheit und über die in den Nieren und Nebennieren eines an dieser Krankheit verstorbenen Kranken gefundenen Spirochaeten als den Erreger dieser Krankheit.
Von Dr. Renjirō Kaneko und Dr. Kikuzō Okuda, Assistenten der Klinik 159

EXCHANGE
MAY 7 1920
UNIV. OF CALIFORNIA

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN UNIVERSITÄT KYUSHU.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND III.
HEFT I.
1917.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

UNIV. OF
CALIFORNIA

EXCHANGE

UNIV. OF ILLINOIS

Aus der 1. med. Klinik der Kaiserlichen Universität Kyushu
zu Fukuoka, Japan.
(Direktor Prof. Dr. Ryokichi Inada.)

Mitteilung über die Aetiologie, Infektion, Pathologie, Immunität, Prophylaxis und Serumbehandlung der Weilschen Krankheit (Spirochaetosis ictero-haemorrhagica Inada).

Von

Prof. Dr. **Ryokichi Inada,** A. o. Prof. Dr. **Yutaka Ido**
und Dr. **Renjirō Kaneko,** Dr. **Rokurō Hōki,**
Dr. **Hiroshi Itō,** Dr. **Kikuzō Okuda,**
Dr. **Hidetsune Wani,**
Assistenten der Klinik.

(Hierzu Tafel I–VIII.)

Einleitung.

Der Erreger der Weilschen Krankheit war trotz der Bemühungen verschiedener Autoren lange Zeit nicht klargestellt, ja sogar wurde die Selbständigkeit dieser Krankheit von manchen Seiten angezweifelt, bis Inada und Ido im Januar 1915 eine neue Art Spirochaete, die sie „Spirochaeta ictero-haemorrhagiae" nannten, als der Erreger feststellten. Durch diese Entdeckung wurde die Selbständigkeit der Weilschen Krankheit unerschütterlich bewiesen. Unsere Feststellung sind seither von Autoren aus den verschiedenen Gegenden Japans, vor allem von Dr. Iida aus der II. medizinischen Klinik unserer Fakultät, von Dr. Nishida in Kōchi, Prof. Nagao in Chiba, Dr. Kobayashi in Niigata, Prof. Sawazaki in Nagaoka usw. zu

611816

TO MIU
AIBOHIA

unserer Freude vollkommen bestätigt worden. In Frankreich hat unser Befund neulich von Dr. Martin und Dr. Pettit Bestätigung gefunden. In Deutschland hoben Uhlenhuth und Fromme, Hübener und Reiter erst im Oktober 1915, also viel später als unsere Entdeckung, die Spirochaete als der Erreger hervor. Die deutschen Autoren sind, wie wir es getan haben, von den Tierexperimenten (die Injektion vom Krankenblute in das Meerschweinchen) ausgegangen. Ihre Ergebnisse sind mit unseren fast völlig übereinstimmend d.h. in Bezug auf die Erzeugung eines typischen Krankheitsbildes beim Meerschweinchen, Ergebnisse der Empfänglichkeit der Tiere, Ausscheidung des Virus im Harn, das Fehlen der spontanen Uebertragung von Tier zu Tier, Nichtinfektiosität des Blutes im Rezidiv, Nachweis des Immunkörpers im Blute usw. Hübener und Reiter halten das Virus zum Teil durch die Berkefeldkerzen für passirbar, während Uhlenhuth und Fromme es für nicht passirbar halten. Unsere Ergebnisse werden wir später genau mitteilen. Was den eigentlichen Erreger anbetrifft, den Hübener und Reiter Spirochaeta nodosa nannten, so ist leider die Beschreibung der deutschen Autoren, besonders in Bezug auf den Befund in der Dunkelfeldbeleuchtung, nicht ganz klar. Wie sie selbst gestehen, scheint die Lichtquelle nicht gut gewesen zu sein. „Das Ergebnis der Untersuchung im Dunkelfelde war kein befriedigendes." Da aber der Befund der Spirochaeten im Dunkelfelde ganz charakteristisch ist, werden wir unterlassen, unsere Spirochaeta ictero-haemorrhagiae mit der Spirochaeta nodosa zu vergleichen. Die Befunde der mit Giemsascher Lösung gefärbten Spirochaeten decken sich grösstenteils mit unseren. Es bleiben zur Identifikation der beiden Spirochaeten die Kreuzversuche mit den Immunseren übrig.

Unsese Mitteilung zerfällt in folgende Abschnitte:

I. Der Verlauf der Untersuchungen bis zur Entdeckung des Krankheitserregers (Spirochaeta ictero-haemorrhagiae Inada und Ido).
II. Die Tierexperimente.
III. Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchungen der bei den oben genannten Tierexperimenten verwendeten Tiere, besonders über die Verteilung der Spirochaeten in den verschiedenen Organen des Meerschweinchens.
IV. Morphologie und die biologischen Eigenschaften der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae.

V. Die Reinkultur des Erregers.
VI. Die Infektionspforte und der Infektionsmodus.
VII. Die Ratte als der Träger der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae und ihre Rolle bei der Infektion des Menschen mit dieser Krankheit.
VIII. Die Ausscheidung der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae aus dem Krankenkörper.
IX. Zur Nomenklatur und Klinik dieser Krankheit.
X. Die Verteilung des Erregers innerhalb des Menschenkörpers im Früh- und Spätstadium der Krankheit.
XI. Die Immunität bei dieser Krankheit.
XII. Die Prophylaxis.
XIII. Die experimentelle Grundlage der Behandlung und die Serumbehandlung dieser Krankheit.

Wir beschränken uns dabei nur auf die Mitteilung der in unserer Klinik ausgeführten Untersuchungen.

Die Tierexperimente wurden zuerst von Ido und Hōki, später mit ihnen zusammen von Itō und Wani, die pathologisch-anatomischen Untersuchungen hauptsächlich von Kaneko, zum Teil von Okuda ausgeführt. Inada führte alle mikroskopische Untersuchungen bis zur Entdeckung des Erregers aus.

I. Der Verlauf der Untersuchungen bis zur Entdeckung des Krankheitserregers.

(Inada und Ido.)

Wir forschten anfangs bei unserer sogenannten Weilschen Krankheit nach pathogenen Bakterien im Blute, im Urin und in den Fäces mittelst verschiedener Nährböden, ohne aber Bakterien als Erreger feststellen zu können. Später fingen wir an, das sofort nach der Aufnahme in die Klinik durch Aderlass gewonnene Blut der Kranken in die Peritonealhöhle verschiedener Tiere (Affe, Kaninchen, Meerschweinchen, Maus) zu injizieren. Schon im Juli 1912 stellten wir fest, dass Meerschweinchen allein für die Krankheit empfänglich sind. Die Affen und Kaninchen waren für die direkte Uebertragung vom Kranken aus ungeeignet. Sie zeigten keine typische Symptome. (Darüber siehe den experimentellen Teil.) Wir fanden dann im Juni 1914 dass sich diese experimentelle Krankheit durch

die Impfung mit dem Blute oder durch die intraperitoneale Injektion der Leberaufschwemmung eines erkrankten Meerschweinchens auf andere durch viele Generationen hindurch weiter übertragen lässt. Wir hatten am 19ten Januar 1915 vier auf diese Weise gewonnene Stämme, Nishimurastamm der 15. Generation (erste Generation vom 6. November 1914), Yamazakistamm der 11ten Generation (erste Generation vom 23. November 1914), Matsumotostamm der 8. Generation (erste Generation vom 15. November 1914) und Sakamotostamm der 10. Generation (erste Generation vom 17. November 1914). Diese Experimente bildeten den Ausgangspunkt der Entdeckung. Die bakteriologischen Untersuchungen, besonders anaerobe und aerobe Kulturen mit Leber, Galle und Blut von den experimentell erkrankten Meerschweinchen fielen negativ aus. Jedoch fanden wir eine neue Art Spirochaeta in geringer Anzahl im Blute, mehr oder weniger reichlich in der Leber. Die untersuchten experimentell erkrankten Tiere betrugen bis zum 19. Januar 1914 168. Darunter enthielten nur 2 keine Spirochaeten in der Leber, obgleich die pathologisch-anatomischen Veränderungen typische waren. Dann untersuchten wir die Leber und das Blut von mehreren gesunden Meerschweinchen mittelst Dunkelfeldbeleuchtung, nach der Levaditischen Methode und die Strichpräparate davon, mit Giemsascher Lösung gefärbt, auf die Spirochaeten; aber wir konnten keine finden. Wir haben auch auf die Möglichkeit der Stallinfektion Rücksicht genommen. Um die Stallinfektion d.h. die direkte Infektion von Tier zu Tier auszuschliessen, legten wir immer ein gesundes Meerschweinchen in jeden Kasten, wo die experimentell infizierten Tiere sich befanden. Wir haben nie Infektion eines solchen Tieres gesehen. Nachdem wir dadurch die Stallinfektion ausgeschlossen hatten und weiter solche Spirochaeten bei gesunden Meerschweinchen hatten niemals nachweisen können, schlossen wir, dass unsere experimentelle Erkrankung des Meerschweinchens durch die von uns gefundene Spirochaeta hervorgerufen wird. Es sei hier nebenbei ein Hindernis erwähnt, welches bei der Feststellung des Erregers der typischen Erkrankung des Meerschweinchens auftrat und das wir erst durch wiederholte Untersuchungen überwinden konnten. Im Filtrate des Blutes oder der Leberaufschwemmung durch Berkefeldkerzen konnte man trotz ziemlich genauer Untersuchung mittelst der Dunkelfeldbeleuchtung keine Spirochaeten finden; das Filtrat rief aber, dem Meerchweinchen intraperitoneal injiziert, zuweilen eine typische

Erkrankung hervor. Da das Treponema pallidum nicht filtrierbar ist, hätten wir anfangs an der Filtrierbarkeit unserer Spirochaeten zweifeln oder an ein filtrierbares Virus denken sollen. Nach wiederholten Untersuchungen konnten wir feststellen, dass unsere Spirochaeten zuweilen die Berkefeldkerzen passieren. Hierüber wird im IV Kapitel bei der Filtrierbarkeit der Spirochaeten die Rede sein.

Die nächste Frage war die Frage nach den Beziehungen der Tierexperimente zu der Weilschen Krankheit selbst. Wir hatten bis zur Entdeckung des Erregers in 14 Fällen 2–3 ccm Blut injiziert und in 10 Fällen positive Resultate gehabt, wie es im nächsten Kapitel auseinandergesetzt wird. Daraus kann man schon vermuten, dass das Blut der Kranken die Spirochaete enthält und die Spirochaete im Körper des Meerschweinchens einen zur Wucherung günstigen Nährboden findet und sehr stark wuchert, um dann eine typische Erkrankung des Meerschweinchens hervorzurufen. Wir injizierten ausserdem 3–4 ccm Blut von Ikteruskranken anderer Genese oder das Blut von Gesunden, konnten aber die Meerschweinchen nicht damit infizieren. Auch waren in der Leber niemals Spirochaeten nachweisbar.

Zum weiteren Beweise untersuchten wir das Verhalten des Serums der Rekonvaleszenten der Weilschen Krankheit diesen Spirochaeten gegenüber, da wir das Vorhandensein eines spirochaetolytischen und -ziden Immunkörpers darin vermuteten. Wenn dies der Fall ist, so muss die gleichzeitige Injektion des Rekonvaleszentenserums das Meerschweinchen vor der experimentellen Erkrankung schützen. Wir hatten damals in der Klinik zwei Rekonvaleszenten. Das Serum vom 24., 29. und 33. Krankheitstag eines Falles (Sakamoto) und das vom 27. und 29. Krankheitstag des anderen Falles (Matsumoto) wurden zum Versuch benutzt. Die Methode wurde genau so durchgeführt, wie wir weiter unten im Kapitel über Immunität berichten werden. In 5 Versuchen mit Sakamotoserum blieben alle Meerschweinchen vollkommen gesund, und man konnte in der Leber keine Spirochaeten finden. Die Kontrolltiere starben alle an Ikterus und Blutungen. Mit dem Matsumotoserum führten wir viermals Versuche aus. Zweimal blieben Versuchs- und Kontrolltiere gesund oder starben ohne Ikterus. Einmal blieb das Versuchstier gesund, während das Kontrolltier an Ikterus starb. Ein anderes Mal starben Versuchs- und Kontrolltier gleichfalls an Ikterus, aber letzteres am 6. Tag, ersteres am 12. Tag. Beim ersteren konnte

man keine Spirochaeten in der Leber finden. Auf diese Weise konnten wir die prophylaktische Wirkung des Rekonvaleszentenserums diesen Spirochaeten gegenüber nachweisen. Ausserdem konnten wir direkt durch die Untersuchung der Peritonealflüssigkeit bei dem Pfeifferschen Versuch die spirochaetolytische und -zide Wirkung des Rekonvaleszentenserums nachweisen. Um die spirochaetolytische Wirkung des Rekonvaleszentenserums auf andere Weise zu beweisen, injizierten wir zwei Meerschweinchen mit Ikterus und Blutungen je 2 ccm Rekonvalszentenserum intraperitoneal. Ein Meerschweinchen starb nach drei und halb Stunden. In der Leber konnte man keine Spirochaeten finden. Das Herzblut eines anderen Meerschweinchens wurde 8 Stunden nach der Seruminjektion einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Dieses Meerschweinchen blieb nachher vollkommen gesund. Das beweist dass das Herzblut keine Spirochaeten mehr enthielt. Man konnte in der Leber keine Spirochaeten mehr finden. Weiter wiesen wir nach, dass das Serum von Ikteruskranken anderer Genese und von Gesunden keinen solchen Immunkörper enthält. Somit konnten wir feststellen, dass die Seren der Rekonvaleszenten der Weilschen Krankheit einen unsere Spirochaeten auflösenden und abtötenden Immunkörper enthalten, dass das Rekonvaleszentenserum das Meerschweinchen vor der experimentellen Infektion mit unseren Spirochaeten schützt, und dass das Rekonvaleszentenserum die Spirochaeten in der Leber und im Blute des Meerschweinchens vernichtet. Schon auf Grund dieser Ergebnisse konnten wir diese Spirochaete als der Erreger der Weilschen Krankeit feststellen. Die obigen Versuche zeigten uns auch dass das Sakamoto- und Matsumotoserum nicht nur auf die Spirochaeten eigener Stämme, sondern auch auf die der Nishimura- und Yamasakistämme auflösend und abtötend wirken und deswegen vier von uns gewonnene Stämme ein und derselben Art angehören.

Damit nicht zufrieden, versuchten wir, diese Spirochaete im Blute der Kranken nachzuweisen. Da wir damals keinen frischen Fall hatten, untersuchten wir die von Ido seit 3 Jahren angesammelten und gut aufbewahrten Blutstrichpräparate. In den mit Giemsa gefärbten Blutstrichpräparaten von 6 Fällen (Blut vom 11ten Krankheitstag eines am 20. April 1912 aufgenommenen Falles, das vom 4. Tag eines am 4. Juni 1914 aufgenommenen Falles, 1 Fall vom 5. Tage, 2 Fälle vom 6. Tage, 1 Fall vom 8. Tage) wiesen wir unsere

Spirochaete nach. Unter diesen 6 Fällen fielen die Infektionsversuche an den Meerschweinchen bei 4 Fällen positiv aus. Diese Aufsuchung erforderte einen sehr grossen Zeitaufwand, da die Spirochaete im Blute nur in äusserst spärlicher Anzahl zirkuliert und zwar nur im Anfangsstadium der Krankheit. Man findet niemals so reichlich Spirochaeten wie beim Recurrens. Man muss oft tagelang Blutstrichpräparate durchsuchen, um auf ein Exemplar zu stossen. Dass die Spirochaeten trotz der seit vielen Jahren in der Klinik bei jedem Falle ausgeführten Blutuntersuchungen übersehen worden sind, ist vielleicht auf diese Tatsache zurückzuführen.

Bei den Menschenfällen konnten wir zur Zeit der Entdeckung des Erregers die Spirochaete nur in der Dünndarmwand eines Sektionsfalles und in der Nebenniere eines anderen Falles, aber fast nie in der Leber von 11 Fällen nachweisen. Das Fehlen der Spirochaeten in der Leber überraschte uns damals sehr, da wir aus der Analogie mit der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens in der Leber das Vorhandensein von Spirochaeten erwarteten. Anderseits hatten wir aber die Ergebnisse der Infektionsversuche mit Leberemulsion und Galle aus den Sektionsmaterialien zur Hand. Einmal im Jahre 1912, zweimal im Jahre 1913 injizierten wir je 2 Meerschweinchen die Leberemulsion und die Galle von je einem am 9., am 16. und am 11. Krankheitstag gestorbenen Falle intraperitoneal. Alle Meerschweinchen blieben ganz gesund. Daraus schlossen wir, dass die Leber im Gegensatz zur experimentellen Erkrankung beim Meerschweinchen unsere Spirochaeten nicht enthält, oder vielmehr dass die im Krankheitsbeginn vorhanden gewesenen Spirochaeten zur Zeit der Sektion aufgelöst und verschwunden sind. Experimentell konnten wir beim Kaninchen Ikterus und Blutungen hervorrufen. In der Leber fanden wir aber keine Spirochaeten. Wir sahen zweimal bei den Meerschweinchen, dass die Leber trotz typischer pathologisch-anatomischer Veränderungen keine Spirochaeten enthielt. Aus alledem war die letztere Ansicht wahrscheinlicher, die durch spätere Untersuchung vollkommen bestätigt wurde. So konnten wir den Erreger der Weilschen Krankheit feststellen. Diese Spirochaete nannten wir anfangs „Spirochaeta ictero-haemorrhagiae japonica," später liessen wir aber „japonica" fort. Die Ergebnisse sind schon am 20. Januar 1915 in einer hiesigen wissenschaftlichen Versammlung mitgeteilt worden.

Später aber fanden wir den Krankheitserreger in mässiger Anzahl

in der Leber eines im Frühstadium der Krankheit verstorbenen Falles, wie in der Leber des experimentell erkrankten Meerschweinchens.

II. Die Tierexperimente.

(Inada, Ido und Hōki.)

Schittenhelm, Hecker und Otto haben bei der europäischen Weilschen Krankheit Tierexperimente angestellt, aber ohne Erfolg. Niemand hatte Tierexperimente bei unserer Weilschen Krankheit angestellt, bis wir im April 1912 damit begannen. Diese Tierexperimente zeigten uns den richtigen Weg zur Entdeckung des Krankheitserregers. Vom Juli 1912 bis zum 19ten Februar 1915 konnten wir in 17 Fällen, später in etwa 100 Fällen diese Versuche anstellen. Wie im vorigen Kapitel erörtert wurde, wurde Blut in die Peritonealhöhle verschiedener Tiere injiziert und zwar dem Affe 10–15 ccm, dem Kaninchen 5 ccm und dem Meerschweinchen 2–4 ccm. Wir werden hier die Ergebnisse dieser Versuche tabellarisch wiedergeben. In 6 Fällen wurden 6 Affen zum Versuche benutzt, wobei Blut vom 4ten bis 9ten Krankheitstage in genügender Menge in die Peritonealhöhle injiziert wurde. Das Blut von Okabe und Uchida war beim Meerschweinchen infektionsfähig. Die Affen zeigten aber keine bemerkenswerte Symptome und blieben ganz gesund. Leider wurde die Messung der Körpertemperatur der Affen nicht vorgenommen. Versuche an Kaninchen blieben auch ergebnislos, ebenso an Mäusen.

Die Resultate der Infektionsversuche mit dem Blute der Kranken.
Versuchstier: Affe.

Nr.	Name.	Datum.	Krankheitstag.	Injizierte Blutmenge.	Resultate.
1	Okamoto	16/IV 1912	19.	10 ccm	bleibt gesund.
2	Ishii	27/IV 1912	18.	10 ccm	do.
3	Uchida	26/VII 1912	6.	15 ccm	do.
4	Tateishi	22/VII 1913	7.	10 ccm	do.
5	Yuasa	20/IX 1913	4.	10 ccm	Am 5. Tage Durchfall.
6	Okabe	20/XI 1913	9.	10 ccm	bleibt gesund.

Die Resultate der Infektionsversuche mit dem Blute der Kranken.
Versuchstier: Kaninchen.

Nr.	Name.	Datum.	Krankheitstag.	Injizierte Blutmenge.	Zahl der Versuchstiere.	Resultate.
1	Okamoto	16/IV 1912	19.	5 ccm	2	bleibt gesund.
2	Uchida	26/VII 1912	6.	5 ccm	2	do.
3	Tateishi	22/VII 1913	7.	5 ccm	1	do.
4	Yuasa	20/IX 1913	4.	5 ccm	1	do.
5	Okabe	20/XI 1913	9.	5 ccm	2	do.

Die Resultate der Infektionsversuche mit dem Blute der Kranken.
Versuchstier: Meerschweinchen.

Nr.	Name.	Datum.	Krankheitstag.	Injizierte Blutmenge.	Zahl der Versuchstiere.	Ikterus und Blutung.	Übertragung auf das andere Meerschweinchen.
1	Okamoto	16/IV 1912	19.	2 ccm	2	2 nagativ	misslungen.
2	Ishii	27/IV 1912	18.	2 ccm	2	2 negativ	do.
3	Uchida	26/VII 1912	6.	2 ccm	2	1 positiv 1 negativ	do.
4	Yuasa	20/IX 1913	4.	2 ccm	1	unbekannt	do.
5	Okabe	20/XI 1913	9.	2 ccm	1	positiv	do.
6	Hamada	18/I 1914	5.	2–4 ccm	3	2 positiv 1 negativ	do.
7	Ishikura	5/VI 1914	5.	2 ccm	2	2 positiv	do.
8	Mano	7/VI 1914	7.	2 ccm	2	2 positiv	gelungen.
9	Motoki	4/X 1914	6.	2 ccm	3	2 negativ 1 positiv	do.

Die Resultate der Infektionsversuche mit dem Blute der Kranken.
Versuchstier: Meerschweinchen.

Nr.	Name.	Datum.	Krankheitstag.	Injizierte Blutmente.	Zahl der Versuchstiere.	Ikterus und Blutung.	Übertragung auf das andere Meerschweinchen.
10	Uchida	5/X 1914	7.	2 ccm	2	2 negativ	misslungen.
11	Nishimura	6/XI 1914	4.	2 ccm	2	2 positiv	gelungen.
12	Sakamoto	17/XI 1914	6.	2 ccm	2	1 positiv 1 negativ	do.
13	Yamasaki	23/XI 1914	4.	2 ccm	3	3 positiv	do.
14	Matsumoto	15/XI 1914	4.	2 ccm	2	2 positiv	do.
		23/XI 1914	12.	2 ccm	2	2 negativ	misslungen.
15	Mori	16/II 1915	4.	2 ccm	3	3 positiv	gelungen.
16	Kondo	19/II 1915	4.	3 ccm	3	3 positiv	do.
17	Sakaguchi	19/II 1915	4.	2 ccm	1	1 positiv	do.

So fanden wir, dass die Meerschweinchen allein, bei dem Uebertragungsversuch direckt vom Kranken, empfänglich sind, wenn man die Krankheit direkt vom Kranken auf das Tier übertragen will. Wie man uns der Tabelle sieht, zeigten 13 unter 17 Fällen positive Resultate. Das negative Ergebnis beim ersten, zweiten und 10ten Falle ist darauf zurückzuführen, dass bei den ersten zwei Fällen das Blut zu spät entnommen worden und dass der 10te Fall sehr leicht war, obgleich wir uns das Blut genügend früh verschafft hatten. Die Affen verhielten sich im 3ten, 4ten, 5ten Falle gegen die Injektion des Blutes refraktär. Aus der Tabelle sieht man, dass beim 14ten Falle der Versuch an zwei Meerschweinchen am 4ten Tage beidemal positiv, am 12ten Krankheitstag beidemal negativ ausfiel, dass das Blut des Kranken also nur innerhalb einer Woche die Fähigkeit besitzt, die Meerschweinchen zu infizieren, wie wir das später an etwa 50 Fällen festgestellt haben.

Tabelle der Infektionsversuche mit dem Blute von Kranken.

(vom April 1912 bis zum Dezember 1915)

Krankheitstag.	Zahl der untersuchten Fälle.	Zahl der Fälle, bei welchen das Blut infektionsfähig war.	Prozentsatz der positiven Fälle.
2.	4	4	100,0
3.	10	10	100,0
4.	13	13	100,0
5.	12	11	91,6
6.	14	12	85,7
7.	8	4	50,0
8.	4	0	0
9.	1	1	100,0
12.	1	0	0
18.	1	0	0
19.	1	0	0
Gesamtzahl	69		

Wie die Tabelle zeigt, nimmt die Infektiosität des Blutes mit der Zahl der Krankheitstage allmählich ab. Bis zum 4. Krankheitstag sind die Infektionsversuche in 100,0%, am 5. in 91,6%, am 6. in 85,7%, am 7. in 50,0% positiv. Je später die Infektion in der ersten Krankheitswoche erfolgt, desto mehr Blut soll man mehreren Meerschweinchen zu gleicher Zeit injizieren, da unter ihnen doch manchmal eins erkranken kann. Wie später in dem Kapitel über die Immunität berichtet wird, erscheint eine Immunsubstanz im Blute der Kranken vom 8ten bis 12ten Krankheitstag an unvollkommen, vom 13ten bis 15ten ab in voller Stärke. Mit dem Erscheinen des Immunstoffes im Blute verschwinden die Spirochaeten aus dem Blute der Kranken, und deswegen fallen Tierexperimente nach 1 Woche negativ aus. Die Zeit, welche beim Meerschweinchen zwischen Injektion des Krankenblutes und dem Erscheinen des Ikterus verstreicht, dauert etwas länger als bei der Übertragung vom Meerschweinchen zum Meerschweinchen. Sie schwankt zwischen 6 und 13 Tagen, beträgt im allgemeinen 7 bis 8 Tage. Das Inkubationsstadium ist im allgemeinen um so kürzer, je schwerer der Kranke ist und je weniger Krankheitstage verstrichen sind.

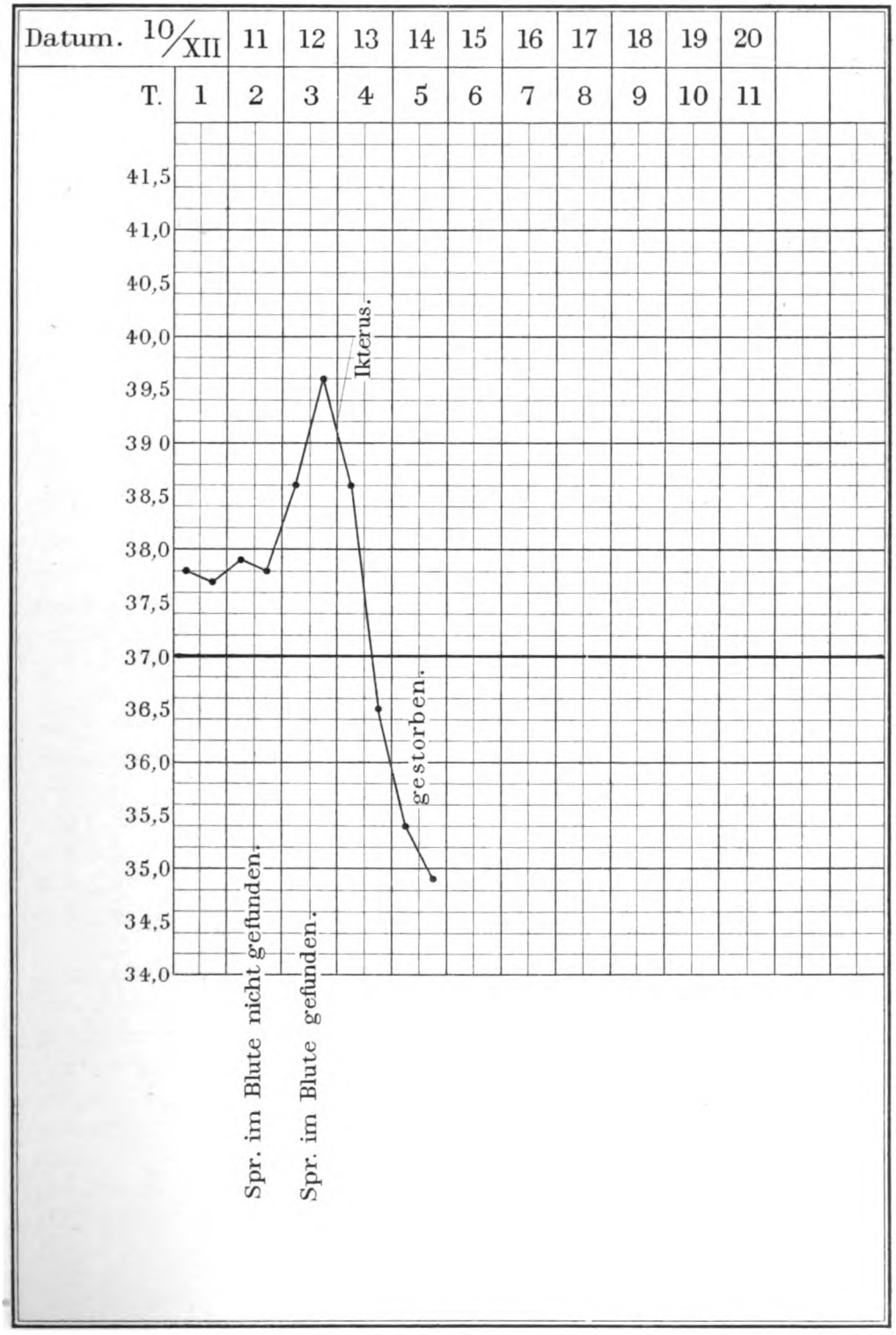
Falls Infektion beim Meerschweinchen zustande gekommen ist, kann man die Krankheit auf das nächste sehr leicht übertragen. Auf

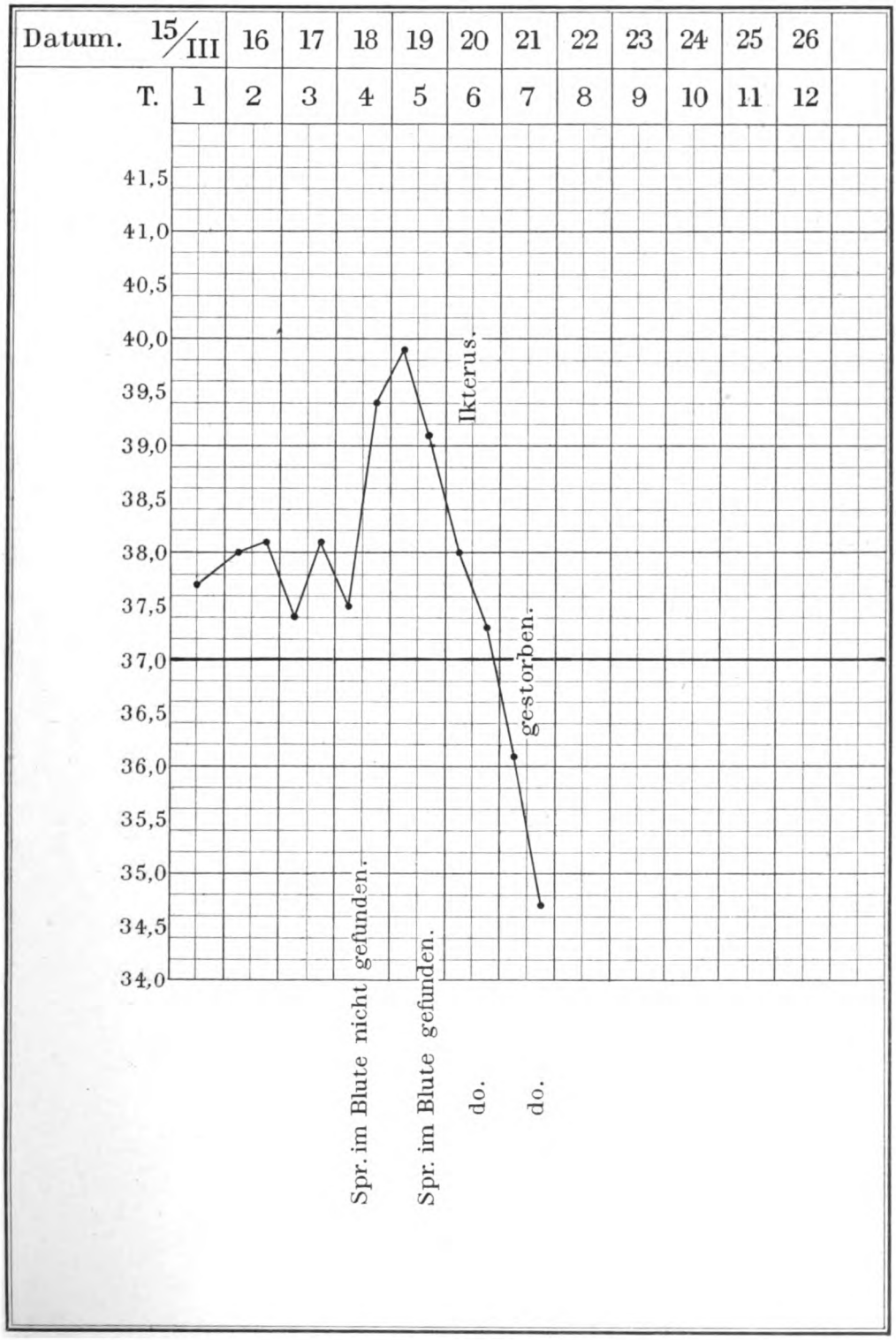
diese Weise haben wir sechs Stämme bis zum Mai 1915, 4 Stämme bis jetzt noch erhalten, Nishimurastamm bis zur 58. Generation (vom 6. November 1914 bis zum August 1915), Yamasakistamm bis zur 57. Generation (vom 23. November 1914 bis zum 1. August 1915) usw.

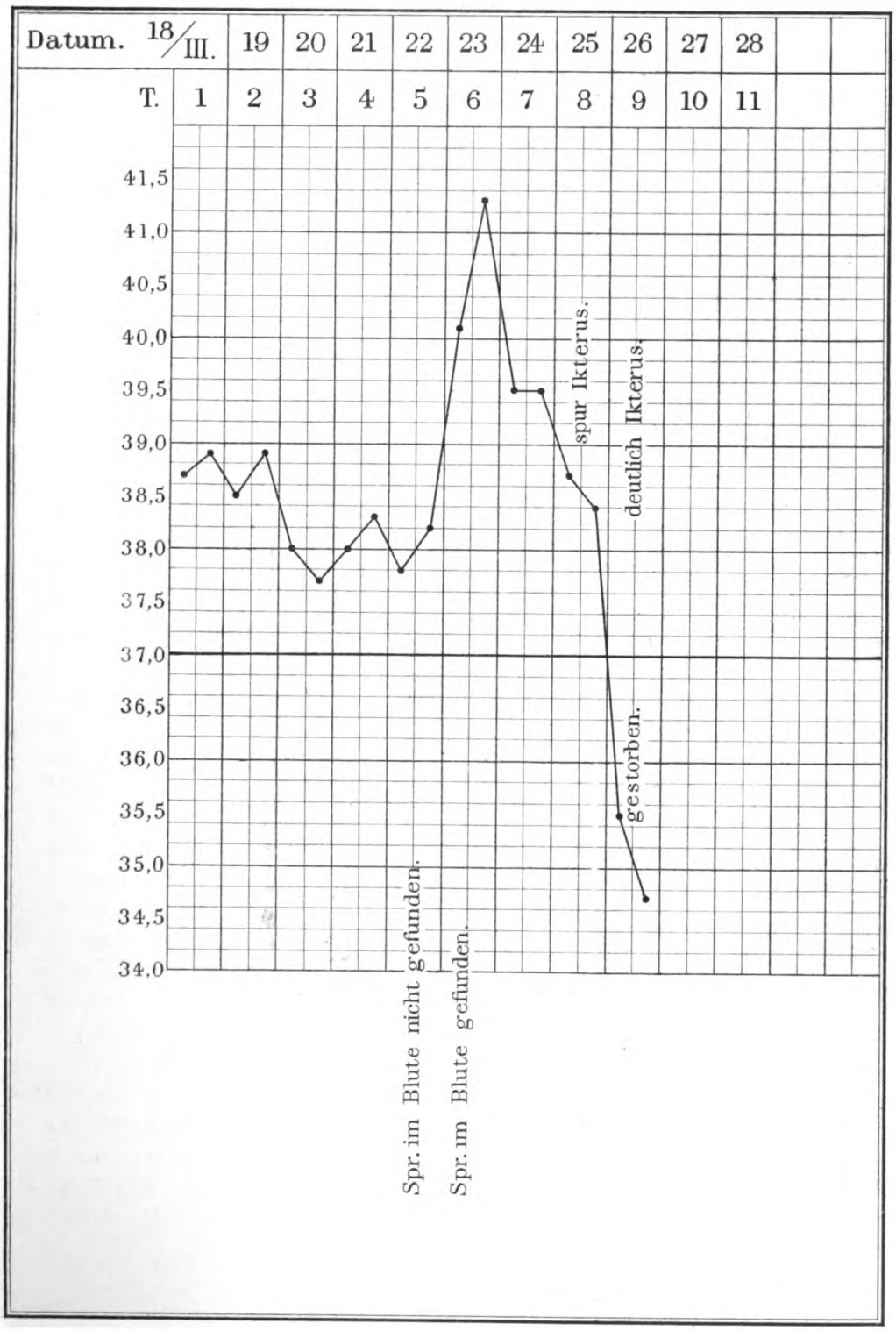
Um die experimentelle Erkrankung von Meerschweinchen auf Meerschweinchen zu übertragen, hat man 1 bis 2 ccm Herzblut nach dem Erscheinen des Ikterus oder 2–3 ccm 10% Leberemulsion, wenn das Tier gestorben ist, in die Peritonealhöhle zu injizieren. Auch kann man von der Haut mit oder ohne Wunde aus die Krankheit auf das nächste übertragen. Die Übertragung durch Injektion des während des Lebens entnommenen Herzblutes ist am sichersten, da sie leicht steril auszuführen ist. Wir haben nie Stallinfektion gesehen, wie wir schon im vorigen Kapitel betont haben. Die Inkubation schwankt je nach dem Infektionsmodus zwischen 4 bis 13 Tagen. Nach der intraperitonealen Impfung des Blutes tritt der Ikterus in den meisten Fällen am 5.–7. Tag auf. Bei der Hautinfektion ohne Wunde dauert die Inkubationszeit am längsten. Wenn das Meerschweinchen nach der Injektion des Filtrates der Leberemulsion durch Berkefeldkerzen die typische Erkrankung bekommt, so ist die Inkubationsdauer länger. Meistens am 8ten oder 9ten, selten am 12ten Tag tritt der Ikterus auf.

Wie bei den Menschenfällen kann man die experimentelle Erkrankung des Meerschweinchens in typische und atypische einteilen. Typisch sind die Fälle, wo Fieber, Ikterus, haemorrhagische Diathese, Albuminurie und andere Symptome deutlich hervorgetreten sind. Unter atypischen versteht man die Fälle, bei welchen der Ikterus sehr gering oder ganz fehlt. Hier sind aber die Blutungen gewöhnlich deutlich vorhanden. Die klinische Diagnose der atypischen Form ist bei den Meerschweinchen nicht leicht.

Die Symptome der experimentell erkrankten Meerschweinchen sind denen der Menschen fast gleich. Die Meerschweinchen zeigen nach einer bestimmten Inkubationsdauer Appetitlosigkeit, Fieber, Hyperämie der Conjunctiva bulbi, Ikterus, Abmagerung, Anämie, Albuminurie und haemorrhagische Diathese und sterben schliesslich. Sie zeigen anfangs hohes Fieber. Der Appetit liegt darnieder und die Bewegungen werden sehr träg. Die Tiere halten sich in einer Ecke des Kastens still, indem sie die Köpfe hängen lassen und die Rücken gekrümmt halten. Die Haare liegen nicht mehr glatt


Datum. 10/XII
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
T.
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
41,5
41,0
40,5
40,0
39,5
39 0
38,5
38,0
37,5
37,0
36,5
36,0
35,5
35,0
34,5
34,0
Ikterus.
gestorben.
Spr. im Blute nicht gefunden.
Spr. im Blute gefunden.


Datum. 15/III 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
T. 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
41,5
41,0
40,5
40,0
39,5
39,0
38,5
38,0
37,5
37,0
36,5
36,0
35,5
35,0
34,5
34,0
Ikterus.
gestorben.
Spr. im Blute nicht gefunden.
Spr. im Blute gefunden.
do.
do.


Datum. 18/III. 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
T. 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
41,5
41,0
40,5
40,0
39,5
39,0
38,5
38,0
37,5
37,0
36,5
36,0
35,5
35,0
34,5
34,0
Spr. im Blute nicht gefunden.
Spr. im Blute gefunden.
spur Ikterus.
deutlich Ikterus.
gestorben.

und schön wie früher an, sondern sehen ruppig und schmutzig aus. Die Tiere werden anämisch, zeigen Blutungen und Ikterus. Das Fieber setzt bei der Hautinfektion ohne Wunde nach 6–7 Tagen ein, bei der Hautinfektion mit Skarifikation nach 4–5 Tagen, bei der intraperitonealen Injektion noch früher. Das Fieber fehlt niemals und steigt meist plötzlich bis 38°–40°C. Das Fieber dauert 1 bis 3 Tage, fällt zur Zeit des Auftretens des Ikterus in den meisten Fällen kritisch ab und zeigt vor dem Tode Kollapstemperatur, oft 34°C. Wenn man zur Zeit des Auftretens des Fiebers eine genügende Menge Immunserum injiziert, so sinkt die Temperatur nicht abnorm niedrig, sondern es zeigt sich nach 1 bis 2 Tagen wieder höheres Fieber, welches 5 bis 7 Tage dauert. Dieses Verhalten ist dem Nachfieber des Menschenfalls gleich zu stellen. Der Ikterus ist an der Conjunctiva bulbi, der Lippenschleimhaut, der Nasenschleimhaut, dem Ohrläppchen, dem Schamteile und an den Sohlen der Pfote zu erkennen. Er ist anfangs nur angedeutet vorhanden, aber wird nach ca 10 bis 20 Stunden deutlich. Er wird nach dem Abfalle des Fiebers deutlich. Im Fieberstadium ist er nie deutlich. Nach dem Auftreten des Ikterus sterben die Meerschweinchen gewöhnlich innerhalb 24 bis 36 Stunden, selten am dritten Tag. Die haemorrhagische Diathese ist ein Symptom, welches frühzeitig erscheint und nie fehlt. Bei der atypischen Form kann der Ikterus fehlen, aber die Blutungen nie. Nasen-, Darm-, Uterus- und Hautblutungen können auftreten. Die Nasenblutung ist am häufigsten anzutreffen. Die Hyperämie der Conjunctiva bulbi ist bei den Meerschweinchen häufig nicht so ausgeprägt, wie bei den Menschenfällen. Bei den letzteren ist sie ein für die Diagnose unfehlbares Symptom. Man sieht ausser Hyperämie manchmal punktförmige Blutungen. Die Hyperämie der Conjunctiva bulbi erscheint mit dem Fieber, also einen Tag früher als der Ikterus und die Blutungen und verschwindet, wenn der Ikterus deutlich wird. Es scheiden sich ausserdem Eiweiss und Gallenfarbstoff im Harn aus.

Spirochaeten sind im Blute vor oder kurz nach dem Auftreten des Fiebers mittelst Dunkelfeldbeleuchtung zu finden, d.h. bei der intraperitonealen Injektion von Blut oder Leberemulsion am 3ten bis 4ten Tag, bei der Hautinfektion mit der Wunde am 4ten und 5ten Tag, bei der Hautinfektion ohne Wunde am 6ten bis 8ten Tag. Sie erscheinen anfangs spärlich, später zur Zeit des Ikterus reichlicher. Obgleich man nach der intraperitonealen

Injektion von Blut oder Leberemulsion frühestens am 3ten Tag Spirochaeten im Blute mittelst Dunkelfeldbeleuchtung nachweisen kann, befinden sich die Spirochaeten in Wirklichkeit in noch früherer Zeit im Blute. Das Blut der geimpften Meerschweinchen ist schon am 2ten Tag infektionsfähig; ja wir sahen einmal, dass das Herzblut schon 5 Stunden nach der Hautinfektion ohne Wunde infektionsfähig war. Die Spirochaeten gehen nach der Infektion bald in die Blutbahn über.

Versuche an anderen Tierarten.

Kaninchen: Wir injizierten zwanzig Kaninchen 2 bis 3, selten 8 ccm Blut oder 20–40 ccm 10% Leberemulsion des erkrankten Meerschweinchens intraperitoneal. In 11 unter 13 genau beobachteten Fällen stieg die Körpertemperatur am 4ten und 5ten Tag an, und die Kaninchen zeigten Appetitlosigkeit, Abmagerung und Anämie, in 6 Fällen Hyperämie der Conjunctiva Bulbi, in 4 Fällen leichten Ikterus aber keine haemorrhagische Diathese. Die Körpertemperatur stieg am 4. oder 5. Tag plötzlich bis 38°–40° C. und hielt gewöhnlich 3–4 Tage an, um danach meistens kritisch abzufallen. Eine Temperatursteigerung kam nach 2–3 Tagen manchmal wieder. Die Krankheit verlief sehr mild, und kein Tier starb an der Krankheit. Wir konnten in der Leber eines Kaninchens, welches Ikterus gezeigt hatte, keine Spirochaeten finden, ebenso in den übrigen Organen. Die Injektion der Leberemulsion dieses Kaninchens in die Peritonealhöhle von zwei Kaninchen und vier Meerschweinchen rief keine experimentelle Erkrankung hervor. Prof. Kodama aus Kanazawa hat gefunden, dass das junge Kaninchen für die experimentelle Erkrankung empfänglicher als alte ist.

Maus und Ratte: 4 unter 14 Mäusen (0.5 ccm Blut oder Leberemulsion intraperitoneal) sind am 7. und 8. Tag an Ikterus gestorben. In der Leber keine Spirochaeten. Die übrigen 10 Mäuse blieben gesund. 1 unter 4 weissen Ratten (2 ccm Blut intraperitoneal) starb am 7. Tag an Ikterus. Man fand in der Leber keine Spirochaeten.

Kurz, Kaninchen, Mäuse und weisse Ratten sind gegen unsere Spirochaeten relativ widerstandsfähig.

Nachtrag: (Kaneko und Okuda).

Die Nachprüfung von Kaneko und Okuda ergab, dass die jungen Kaninchen von 300–500 g Körpergewicht leichter empfäng-

lich als die alten Kaninchen sind. Sie lassen sich durch intraperitoneale Injektion leicht infizieren. Man findet am 3.–4. Tag nach der Injektion mehr oder weniger reichlich Spirochaeten im Blute. Die Körpertemperatur steigt vom nächsten oder dritten Tag auf und erreicht am 4. seltener am 3. Tag ihr Maximum und beginnt bald abzusinken. Der Fiebertypus ist also fast gleich dem bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens (Intraperitonealinjektion). Der Ikterus und die Hyperämie der Conjunctiva bulbi treten relativ schwach auf. Die Versuchstiere sterben in vielen Fällen am 5.–7. Tag mit subnormer Körpertemperatur. Der anatomische Befund, u. z. der Ikterus und die Blutungen in den inneren Organen, sind im allgemeinen viel schwächer als bei den Meerschweinchen.

Es ist sehr eigentümlich, dass die Spirochaeten im Blute bei den Kaninchen im Verlaufe der Krankheit von selbst verschwinden. In der Leber kann man die Spirochaeten mittelst Dunkelfeldbeleuchtung nicht mehr, in den Schnittpräparaten nur die phagozytierten sehen. Diese Erscheinung ist bei den älteren Kaninchen deutlicher als bei den jüngeren zu konstatieren. Bei den letzteren kann man die Spirochaeten im Blute bis zum Krankheitsende nachweisen.

Man kann die jungen Kaninchen auch von der Haut aus infizieren. Die dabei auftretenden Erscheinungen sind gleich denen bei der Intraperitonealinjektion. Nur erscheinen die Spirochaeten im Blute etwas später.

Sehr junge Kaninchen von unter 300 g Körpergewicht sind für den Versuch ungeeignet. Das Tier stirbt oft bald nach der Impfung.

Die Katze: Durch die Intraperitonealinjektion der Leberemulsion des erkrankten Meerschweinchens kann man auch die junge Katze leicht infizieren und frühzeitig (am 3. Tag) die Spirochaeten im Blute nachweisen. Die Katze ist aber schwerer empfänglich als das Kaninchen. Die Spirochaeten verschwinden früher aus dem Blute. Der Ikterus und andere Zeichen entwickeln sich schwächer als beim Kaninchen.

Der Hund: Ein kleiner Hund erkrankte durch die intraperitoneale Injektion von Leberemulsion des erkrankten Meerschweinchens und zeigte am 6. Tag deutlichen Ikterus. Die Spirochaeten waren im Blute nach 1 Woche nicht mehr zu sehen.

III. Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchungen der bei den obengenannten Tierexperimenten verwendeten Tiere, besonders über die Verteilung der Spirochaeten in den verschiedenen Organen des Meerschweinchens.

(Inada, Kaneko und Okuda.)

Die bis zur Zeit der Entdeckung des Krankeitserregers untersuchten Fälle betrugen 168. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind ganz gleich, gleichgültig, ob man das Blut der Kranken in die Meerschweinchen injiziert oder das Blut von einem auf das andere Meerschweinchen überträgt.

Es lassen sich typische und atypische Fälle unterscheiden. Typisch sind die Fälle, wo Ikterus, Blutungen und parenchymatöse Degeneration der verschiedenen Organe zugleich zu finden sind.

Atypisch sind die Fälle, wo entweder der Ikterus oder die Blutung fehlt und die parenchymatöse Degeneration der Organe unbedeutend oder inkonstant ist. Die Fälle, bei welchen der Ikterus vorhanden ist, aber die Blutung fehlt, kann man mit Ikterustypus bezeichnen. Diese Fälle sind so selten, dass wir bis jetzt nur auf 2 solche Fälle gestossen sind. Eigentümlicherweise findet man in diesen Fällen die Spirochaeten nur in den Nieren und zwar in geringer Anzahl. Diese Fälle erinnern an den Spirochaetenbefund bei den Menschenfällen im späteren Stadium der Krankheit. Die Fälle, bei welchen die Blutungen in den inneren Organen typisch vorhanden sind aber der Ikterus fehlt, kann man mit haemorrhagischem Typus bezeichnen. Sie sind während des Lebens oft nicht erkennbar, wenn man die Temperaturmessung des Tieres nicht vornimmt. Diese Fälle entsprechen den leichten ohne Ikterus verlaufenden, aber ab und zu Blutungen zeigenden atypischen Fällen der Spirochaetosis icterohaemorrhagica beim Menschen. Sie kommen bei den Meerschweinchen nach der Injektionsbehandlung mit Salvarsan vor, oder wenn die Meerschweinchen schon vor dem Auftreten des Ikterus zugrunde gehen. Man findet die Spirochaeten in der Leber oft nur in spärlicher Anzahl. Solche atypische Fälle sind bei der Untersuchung immer zu berücksichtigen, besonders in den Fällen, wo man die Spirochaetosis icterohaemorrhagica zum ersten Mal durch die Injektion des Krankenblutes

diagnostizieren will, da diese leichte Veränderung auf den ersten Blick leicht übersehen werden kann.

Die typischen Veränderungen bestehen in Ikterus, Blutungen und parenchymatösen Degeneration der verschiedenen Organe. Aeussere Blutung erkennt man auf dem Sektionstisch als Nasen-, Mundhöhlen-, Uterus- und Analblutungen. Die inneren Blutungen sind in der Lunge, in den Gedärmen, in den retroperitonealen und inguinalen lockeren Geweben am ausgeprägtesten, obgleich man geringere Blutungen in jedem Organ und in jedem Gewebe histologisch konstatiert. Diese Blutungen sind hauptsächlich venöser oder kapillärer Natur d.h. Haemorrhagia per diapedesin.

Die Leber ist angeschwollen und zeigt deutliche Trübung. An der Schnittfläche ist die Azinuszeichnung undeutlich. Die Elastizität hat abgenommen, und die Leber ist brüchig. Histologisch sind die Leberzellen angeschwollen, und man sieht vereinzelte nekrotische Zellen, und zuweilen fettige Infiltration. Die Kupfferschen Sternzellen sind gewöhnlich etwas angeschwollen. Gallenkapillaren zeigen geringe Erweiterungen aber kein Zeichen von Gallenstauung, wie Gallenthromben usw., keine bemerkenswerte Veränderung an den mit Epithelien bekleideten Gallengängen. Im Interstitium sieht man Hyperämie, Blutungen und in der Umgebung der Gallengänge geringe Infiltration von Leukozyten. Die Nieren zeigen den Befund der akuten parenchymatösen Nephritis. Die Glomeruli sind stark hyperämisch, die Bowmannschen Kapseln oft mit Blut gefüllt. Das Interstitium zeigt Blutungen und Hyperämie. An der Nierenbeckenschleimhaut findet man mehr oder weniger starke Blutungen. Die Nebennieren zeigen oft Blutungen hauptsächlich in der Rinde. Die Milz ist mehr oder weniger angeschwollen, aber nicht bedeutend. Die Follikeln sind nicht hypertrophisch. Histologisch sieht man Hyperämie und Blutung, Erweiterung des Sinus, Ablagerung eisenhaltiger Pigmente und Makrophagenphagozytose von roten Blutkörperchen. Die Lymphdrüsen sind, die regionären Lymphdrüsen bei der lokalen Hautinfektion ausgenommen, nur wenig angeschwollen, zeigen aber starke Hyperämie und sehr häufig hochgradige Blutungen. Histologisch ist der Sinus erweitert, mit Blut gefüllt und die Follikeln sind stark atrophisch. Wenn die Blutungen sehr hochgradig sind, so sind nur einige Inseln von eigentlichem lymphatischen Gewebe zurückgeblieben. Die regionären Lymphdrüsen sind leicht angeschwollen und zeigen

Hyperämie, Blutungen und das Bild der Lymphadenitis. Man sieht auch hier Phagozytose der roten Blutkörperchen wie in der Milz. Die Veränderungen der Lungen sind am ausgeprägtesten. Diese zeigen Blutungen von verschiedener Grösse, bald zerstreut, bald zusammenfliessend. Diese Blutungen sind scharf umgrenzt und sehen dunkelrot auf dem blassroten Grunde des gesunden Lungengewebes aus. Es ist, als ob man die schön gefleckten Flügel eines Schmetterlings vor sich habe. Die Heftigkeit der Lungenblutungen scheinen zum Teil von dem Virulenzgrad der Spirochaeten abhängig zu sein. Bei der fortwährenden Ueberimpfung der Spirochaeten der Reinkultur werden die Lungenblutungen weniger ausgeprägt. So hat die Injektion der 12ten Generation der Reinkultur nur ganz geringe Lungenblutungen hervorrufen können, während die der ersten Generation zahlreiche grosse Blutungen veranlasste. So war es auch bei der weiteren Uebertragung der experimentellen Erkrankung der Fall. Die 30 ste und 40 ste Generation zeigten oft geringe Lungenblutung. Die Gedärme zeigen in der Wand Blutungen, am deutlichsten im Anfangsteile des Duodenums und in der Coecumgegend. Die Blutungen sind gewöhnlich in der Mukosa und in der Serosa lokalisiert, manchmal auch in der Muskularis. An den Herzmuskeln sieht man selten hyaline oder fettige Degeneration. Die Muskulatur, besonders die Bauchmuskeln zeigen Blutungen und hyaline oder wachsartige Degeneration.

Die Verteilungen der Spirochaeten.

Die Spirochaeten sind bei dem Meerschweinchen hauptsächlich extrazellular, im Blute immer ausserhalb der roten und weissen Blutkörperchen, im Gewebe zwischen den Zellen oder im Interstitium um die Kapillaren gelagert. In der Schleimhaut finden sie sich hauptsächlich unter der Epithelzellenreihe. Sie sind oft intrazellular, besonders in den Epithelien und Phagozyten zu finden, nie aber in den roten Blutkörperchen.

In den typischen Fällen sind die Spirochaeten in der Leber am reichlichsten, dann in den Nebennieren, Nieren und der Darmwand, relativ spärlich in der Milz, im Pankreas und in den Lymphdrüsen. Das Vorhandensein der Spirochaeten in der Leber bildet das wesentliche Merkmal für die Diagnose dieser experimentellen Spirochaetosis. Man hat in zweifelhaften Fällen immer die Leber auf Spirochaeten hin zu untersuchen.

In der Leber sind die Spirochaeten zwischen den Leberzellen

und in der Umgebung der Blutkapillaren, spärlich im Interstitium vorhanden. Wenn sie reichlich vorhanden sind, umgeben sie die Leberzellen wie ein Blumenkranz. Innerhalb der Leberzellen sind sie sehr spärlich. Kupffersche Sternzellen enthalten ab und zu Spirochaeten, und zwar meist degenerierte. Die Beziehungen der Spirochaeten zu den Gallenkapillaren lassen sich in den Präparaten nicht ganz klar darstellen. Aber die Spirochaeten scheinen selten im Lumen der Gallenkapillaren zu liegen. In den mit Epithelien bekleideten Gallengängen haben wir nie Spirochaeten gefunden, nur ein bis zwei Mal in den atypischen Fällen. In den Nebennieren sind die Spirochaeten in der Rinde am dichtesten. Hier trifft man relativ oft Ring- oder andere Formen. In der Niere ist die Verteilung der Spirochaeten viel lockerer als in der Leber. Sie sind dort hauptsächlich im Interstitium vorhanden und umgeben dicht die Harnkanälchen. Sie sind zum Teil in das Lumen der Harnkanälchen eingedrungen oder lagern in den Nierenepithelien. Spirochaeten im Lumen der Harnkanälchen finden sich in den abgestossenen Epithelien oder in den Zylindern, oft mit Blut oder mit Detritusmasse vermischt. Im allgemeinen sind die Spirochaeten in der Rinde dichter verteilt als im Mark. In der Milz ist die Verteilung immer so locker, dass man sie in einem Gesichtsfelde zählen kann. Die in den Phagozyten vorhandenen Spirochaeten zeigen oft Degeneration. Die Lymphdrüsen enthalten noch weniger Spirochaeten als die Milz, ebenso das Knochenmark. In der Darmwand sind die Spirochaeten in der Mukosa direkt unter den Epithelien reihenweise vorhanden. Im Darmlumen fand man in seltenen Fällen reichliche Spirochaeten; aber man kann nicht entscheidend sagen, ob es sich dabei um unsere pathogene Spirochaeten handelt, da Untersuchungen mit der Dunkelfeldbeleuchtung gerade in diesen Fällen fehlen. In der Lunge lagern die Spirochaeten hauptsächlich in der Umgebung der Bronchien. In den übrigen Organen (Pankreas, Herz, Gefässe und Muskeln usw.) trifft man sie auch an, aber spärlich.

Die Spirochaeten im Gewebe lassen sich wie die Rekurrens- und Syphilisspirochaeten durch die Levaditische alte Methode sehr leicht nachweisen. Die silberimprägnierten Spirochaeten sehen dicker als bei der Giemsafärbung aus, und die Struktur der Spirochaeten ist schwer zu erkennen, da sie gleichmässig Silber aufnehmen. Aber wenn man sie mit Silber schwächer imprägniert, so kommt eine rosenkranzähnliche Struktur zum Vorschein, was später genauer

erörtert wird. In allgemeinen nehmen die Spirochaeten in der Leber und in der Nebennierenrinde das Silber besser als die in der Darmwand, Milz und Lymphdrüse auf. Die Silbermethode ist vorteilhaft für die Feststellung des Sitzes der Spirochaeten im Gewebe und lässt die verschiedenen Degenerations- und abormen Formen z. B. die Spirochaetendolde scharf hervortreten. Hier soll nur von solchen Degenerations- und abnormen Formen die Rede sein. Die Spirochaetendolde wird oft in der Leber, Niere und Nebenniere gefunden, besonders wenn die Verteilung der Spirochaeten dicht ist. Die Spirochaeten sind oft sehr schlank. Die Ränder sind bald unregelmässig gezackt, bald fein gezähnelt. In den Zylindern innerhalb der Harnkanälchen und in den sonstigen Kolloidmassen sieht man oft die gerade Form. Bald sieht man eine kurze, dünne Spirochaeta mit einer Knospe an einem Ende. Manchmal sieht man allein die Spirochaetenknospe, was bei der Giemsafärbung schwerer zu erkennen ist. Man sieht ausserdem Kommaform, eine wie ein Ausrufezeichen aussehende Form oder selten Fragmentation. Alle diese degenerierten Formen nehmen das Silber stärker auf, aber auch manchmal viel schwächer. Der Spirochaetenbefund nach der Injektion des Immunserums ist bei Meerschweinchen sehr interessant. Ausser dass verschiedene Arten von hoch degenerierten Spirochaeten vorliegen, ist die Verteilung der Spirochaeten in den Organen ganz anders als die obenerwähnte. Die Verteilung der Spirochaeten nähert sich der der Menschenfälle im späteren Stadium. Hierüber vergleiche den Abschnitt über die Verteilung der Spirochaeten in den Menschenleichen.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei den anderen Tierarten: Das im letzten Kapitel erwähnte Kaninchen zeigte Ikterus geringen Grades, keine Blutungen. Man fand keine Spirochaeta in den Organen. Die ebenfalls im vorigen Kapitel erwähnte weisse Ratte zeigt ziemlich deutlichen Ikterus, geringe Blutungen in den Lungen, im Darm und im retroperitonealen und inguinalen Bindegewebe und geringe parenchymatöse Degeneration der Organe. In den Organen nirgends Spirochaeten. Der Sektionsbefund an den Mäusen ist dem an der weissen Ratte gleich. Nur hier hat man in zwei Fällen eine geringe Anzahl Spirochaeten in den Nieren, im Pankreas und im Darm gefunden.

Die Beziehung der Verteilung der Spirochaeten zur

Schwere der pathologisch-anatomischen Veränderungen: Wenn man die pathologisch-anatomischen Veränderungen mehrerer Generationen verfolgt, so findet man dass die Zahl der Spirochaeten und die Schwere der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei ein und demselben Stamm bis zu einem gewissen Grade sich parallel verhalten. Im allgemeinen, gilt, dass die Spirochaeta umso zahlreicher sind, je schwerer die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind. Wenn die pathologisch-anatomischen Veränderungen geringfügig sind, so sind die Spirochaeten spärlich vorhanden. Als Massstab der pathologischen Veränderungen nehmen wir hier hauptsächlich Blutungen, nicht den Ikterus an. Es kommt oft vor, dass die Spirochaeten spärlich vorhanden sind, wenn die Blutungen trotz hochgradigem Ikterus geringfügig sind. Wenn man verschiedene Stämme vergleicht, so riefen die von den schwersten Patienten gewonnenen Stämme (Nishimura- und Yamasakistämme) schwere pathologisch-anatomische Veränderungen, besonders schwere Blutungen hervor. Die Spirochaeten waren auch in den Organen relativ reichlich vorhanden. Nach 30 Generationen wurden aber die pathologisch-anatomischen Veränderungen besonders die Blutungen geringer.

Die Beziehung der Verteilung der Spirochaeten zum Krankheitsstadium bei dem Meerschweinchen: Im Anfangsstadium, wo die Blutungen schon aufgetreten, aber der Ikterus noch nicht erschienen ist, findet man die Spirochaeten spärlich. Mit dem Auftreten des Ikterus vermehren sich die Spirochaeten äusserst rasch. Die Zahl der Spirochaeten in der Leber beträgt das Hundertfache der Menge vom vorigen Tage. Die Meerschweinchen, welche nach 14–15 Tagen nach der Infektion erst erkranken, zeigen geringe oder atypische pathologisch-anatomische Veränderungen, und die Zahl der Spirochaeten ist gering.

In den zwei Fällen vom Ikterustypus (Unter 851 Fällen haben wir nur zwei solche Fälle gefunden) fand man trotz hochgradigem Ikterus fast keine Blutungen. In der Leber und in den Nebennieren wurde keine Spirochaeta gefunden, nur in den Nieren und zwar in geringer Anzahl.

IV. Spirocheta ictero-haemorrhagiae.

(Inada und Ido.)

Wir haben den Erreger die Spirochaeta ictero-haemor-

rhagiae genannt, da sie sowohl beim Menschen als auch bei den Meerschweinchen den Ikterus und die Blutungen, zwei auffallende Symptome bei der Weilschen Krankheit des Menschen, hervorruft. Anfangs hatten wir „japonica" hinzugefügt, liessen es aber später weg.

Unsere Spirochaeta gehört zu der Gruppe der Blutspirochaeten wie die Rekurrensspirochaeten, was wahrscheinlich ist, wenn man bedenkt, dass die Spirochaete schon 5 Stunden nach der Hautinfektion ohne Wunde in so genügender Menge im Herzblute sich befindet dass man manchmal ein anderes Meerschweinchen durch die Injektion des Herzblutes erkranken lassen kann und dass die Spirochaeta icterohaemorrhagiae im Endstadium der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens sehr reichlich im Blute erscheint und das Bild der Septikämie hervorruft, und dass diese Erkrankung des Menschen akut verläuft, während die Spirochaeta pallida und pertenuis, welche chronische Erkrankungen wie die Syphilis und Frambösie verursachen, zu den Gewebsspirochaeten gehören.

Die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae befindet sich im Blute in sehr spärlicher Anzahl und zwar nur im Anfangsstadium der Krankheit, wie wir schon im I Kapitel hervorgehoben haben. Die Aufsuchung der Spirochaeten in den mit Giemsa gefärbten Blutstrichpräparaten erfordert einen grossen Zeitaufwand. Man muss oft tagelang suchen, um auf ein Exemplar zu stossen. Ja, man findet sehr oft trotz langen Suchens überhaupt keine. Anderseits trifft man äusserst selten Fälle, bei welchen man die Spirochaeten im Blute mittelst Dunkelfeldbeleuchtung relativ leicht finden kann. Unter etwa 100 Fällen sahen wir zwei solche Fälle. Ein 65 jähriger Mann erkrankte am 1. Mai 1916 plötzlich. Er wurde am 4ten Krankheitstage in moribundem Zustande in die Klinik aufgenommen. Man fand bei ihm 14–16 Exemplare Spirochaeten in 70 Gesichtsfeldern (Leitz 1/12 Oelimmersion, Okular 3). So reichliche Spirochaeten im Blute haben wir zum ersten Male gesehen. Am 4. November 1916 bei einem am 3ten Krankeitstage aufgenommenen 47 jährigem Patienten sahen wir 1–2 Spirochaeten in etwa 70–140 Gesichtsfeldern (wenn man von einem Rande des Deckglases nach dem andern durchmustert, so zählen die Gesichtsfelder etwa 70). Wenn wir solche Fälle vor der Entdeckung des Erregers gesehen hätten, so wäre die Entdeckung äusserst leicht gewesen.

Die Färbungsmethode. Die Färbung der Spirochaeten im Gewebe geschieht am besten nach der Levaditischen alten Methode. Die Strichpräparate von Leber und Blut werden 30 Minuten lang in absolutem Aethyl- oder Methylalkohol fixiert. Das in letzterem fixierte Präparat gibt ein schöneres Bild, aber man muss die Farbstofflösung etwas länger einwirken lassen. Die Fixation mit Osmiumsäuredampf nach Weidenreich ist auch brauchbar, besonders bei den Strichpräparaten der Leber. Die Färbung geschieht am besten mit der Giemsaschen Lösung. Die beste Methode ist die von Schaudinn und Hoffmann für die Färbung des Treponema pallidum empfohlene. Aber selbst eine Stunde lange Färbung ist für unsere Spirochaeten noch ungenügend. Sie scheinen Farbstoff schwerer als Treponema pallidum aufzunehmen. Im allgemeinen werden die Spirochaeten ziemlich intensiv gefärbt, wenn man die in Methylalkohol fixierten Präparate bei Zimmertemperatur über 2 Stunden in einer Verdünnung von 3 Tropfen Giemsascher Lösung zu 3 ccm Aq. dest. färbt. Man kann auch eine stärkere Lösung benutzen. Ein Zusatz von Kaliumkarbonat wirkt mehr störend. Man kann ausserdem sowohl Blut- als auch Leberstrichpräparate mit einer dünnen Celloidinschicht übergiessen und nach der Levaditischen Methode behandeln. Dieses Verfahren ist aber viel umständlicher und gibt selten schöne Präparate. Es kann aber die Struktur der Spirochaete viel klarer als bei der Giemsaschen Färbung zum Ausdruck bringen. Die zur Blutfärbung übliche Pappenheimsche Färbung ist auch brauchbar; nur muss man die Giemsasche Lösung etwas länger (etwa 20 Minuten lang) einwirken lassen. Die Löfflersche Methode zur Geisselfärbung ist ebenfalls brauchbar. Das Tuschverfahren ist ungeeignet. Mit Karbolthionin lassen sich die Spirochaeten nicht leicht färben. Zur vitalen Färbung ist am besten 5% Boraxmethylenblaulösung zu verwenden. Die Färbung ist aber nicht intensiv.

Morphologie. Unsere Spirochaeten befinden sich immer ausserhalb der roten und weissen Blutkörperchen. Die Messung der Länge ist wegen der unregelmässigen Windung der Spirochaeten nicht ganz genau durchzuführen.

Die Tabelle von der Länge der Spirochaeten in den Strichpraeparaten von dem Blute und der Leber des Meerschweinchens.

	Blutstrichpraeparate.				Leberstrichpraeparate.				
Fälle. / Länge der Spr. μ.	C_{328}–XLVIII	B_{550}–XLVIII	K_0^{231}–XXXIII	T_{37}–XIV	Das Meerschweinchen, welches mit der Kultur Nr. 28 infiziert wurde.	K_0^{234}–XXXIV	B_{558}–LV	T_{37}–XIV	C_{328}–LII
	Zahl der Spr.	Zahl der Spr.	Zahl der Spr.	Zahl der Spr.	Zahl der Spr.	Zahl der Spr.	Zahl der Spr.	Zahl der Spr.	Zahl der Spr.
4	0	0	0	1	0	0	0	0	2
5	3	1	1	1	8	1	0	8	6
6	12	5	2	4	12	7	2	13	10
7	27	11	11	25	33	22	8	23	16
8	17	17	11	15	26	22	9	21	17
9	13	13	11	11	30	10	8	14	12
10	19	31	21	40	106	24	25	26	30
11	8	12	15	10	27	14	20	11	8
12	12	16	20	5	37	6	14	8	4
13	6	9	7	2	18	0	6	3	1
14	1	4	7	0	6	1	2	1	0
15	5	4	6	5	17	0	7	2	1
16	0	1	0	0	4	0	4	0	0
17	1	2	0	0	2	0	2	0	0
18	0	0	0	0	2	0	0	0	0
19	0	1	0	0	0	0	0	0	0
20	0	1	1	0	0	0	1	0	0
Gesamtzahl der Spr.	124	128	113	119	328	107	108	130	107

C = Yamazaki-Stamm. B = Nishimura-Stamm. K_0 = Kondo-Stamm.
T = Ödanyeki-Stamm, Romanische Zahlwörter bedeuten die Zahl der Generation.

Die Länge beträgt in den Strichpräparaten vom Blut der Kranken ungefähr das Ein- oder Anderthalbfache des Durchmessers eines roten Blutkörperchens. Im Meerschweinchenblute überwiegen die Spirochaeten von 6-7$^{\mu}$ bis 11–12$^{\mu}$ Länge. Solche über 15$^{\mu}$ sind selten anzutreffen. Die Länge der Spirochaeten schwankt in der Leber viel stärker als im Blute. Die kürzeste beträgt 4–5$^{\mu}$. Die längste ist 20$^{\mu}$ lang. Diese Verschiedenheit in der Länge wurde uns erst klar, nachdem uns die Reinkultur dieser Spirochaeten gelungen war. Zur Zeit der Wucherung der Spirochaeten findet man immer reichlich kürzere Formen, welche als die nach der Teilung entstandenen jüngeren Formen aufgefasst werden müssen. Die kürzeren Formen im Blute und in der Leber sind solche jüngere Formen. Wo die Wucherung am stärksten geschieht, da überwiegen die kürzeren Formen und deswegen schwanken hier die Spirochaeten der Länge nach sehr stark. In der Kultur findet man lange Formen, die das Zwei- bis Dreifache der gewöhnlichen Länge betragen. Ebenso trifft man in der Leber manchmal auffallend lange Formen. Einmal kam uns eine von 25$^{\mu}$ zu Gesicht. Die Dicke beträgt ungefähr 0,25$^{\mu}$. Sie ist je nach der Intensität der Färbung etwas verschieden. Es giebt etwas dünnere und relativ dickere Spirochaeten. Die beiden Enden sind zugespitzt und das eine oder beide Enden fast immer leicht gekrümmt, oft zeigen die Spirochaeten C- oder S-form. Die Spirochaeten zeigen bald zwei oder drei grosse unregelmässige, bald 4–5 feinere Windungen, doch fast niemals so regelmässige wie die der Spirochaeta pallida. Weiter finden sich Kombinationen von kleineren und grösseren Windungen vor. Diese verschiedenen Gestalten erklären sich daraus, dass die Spirochaeten inmitten lebhafter Bewegungen fixiert werden. Die Geisseln sind nach der Löfflerschen Methode nicht nachzuweisen. Die Membran ist schwer nachzuweisen, und scheint nicht vorhanden zu sein.

Die Spirochaeta färbt sich mit der Giemsaschen Lösung rot oder rot mit einer Nuance von Violett. Mit der gewöhnlichen Vergrösserung betrachtet ist sie gleichmässig gefärbt, aber unter der stärksten Vergrösserung (1/12 Oelimmersion Apochromat und Kompensationsokular 12 Zeiss) zeigen manche Spirochaeten keine gleichmässige Färbung, sondern bestehen aus regelmässig abwechselnden intensiv und blassrot gefärbten Partien, wie wir sie bei der Morphologie der Spirochaeten in der Dunkelfeldbeleuchtung weiter beschreiben werden. Die Ränder sind dementsprechend äusserst fein gezähnelt. Diese

feinen Zähne entsprechen den intensivrot gefärbten Partien. Dieses Bild ist bei gewöhnlicher Beobachtungsmethode manchmal deutlich, manchmal nicht. Wenn man aber die mit Giemsa gefärbten Strichpräparate im Dunkelfelde betrachtet, so tritt diese Struktur deutlich zu Tage. Die Spirochaeten sehen wie die frischen Spirochaeten im Dunkelfelde aus. Die intensivrot gefärbten Partien brechen das Licht stärker. Die Silberimprägnation der Spirochaete in Strichpräparaten bringt diese Struktur ebenfalls deutlich zum Vorschein. Die mit Silber stärker imprägnierten oder mit Giemsascher Lösung intensivrot gefärbten Partien entsprechen den stark lichtbrechenden Körnern in der Dunkelfeldbeleuchtung, während die diese Körner verbindenden, weniger lichtbrechenden Partien das Silber schwächer aufnehmen und mit Giemsascher Lösung sich schwächer färben. Man muss deswegen annehmen, dass die Spirochaeta aus zwei mit verschiedenen Eigenschaften versehenen Substanzen besteht. Dass sich die Spirochaeten gewöhnlich gleichmässig färben, ist dadurch erklären, dass die körnerverbindende Substanz den Farbstoff relativ intensiv aufnimmt.

Die Spirochaeten im Blute zeigen fast immer typische Formen, selten abnorme Formen. Wenn aber die Spirochaeten bei den Meerschweinchen im Blute sehr reichlich erscheinen, sieht man auch sehr häufig abnorme Formen wie Ringform usw. In der Leber trifft man gewöhnlich verschiedene abnorme Formen und Degenerationsformen an.

Man sieht in den mit Giemsa gefärbten Präparaten oft ein oder zwei, manchmal bis drei oder vier Körner im Inneren der Spirochaeten. Sie ragen nicht aus dem Spirochaetenleibe hervor. Sie sind vielleicht als Ansammlung von Chromatin zu deuten. In der Dunkelfeldbeleuchtung sieht man auch ein entsprechendes Bild, indem diese Chromatinansammlung das Licht stärker bricht. Ausserdem trifft man die sogenannten Spirochaetenknospen von Meirowski sehr häufig an. Die Körner sind kuglig oder oval, sitzen an einem Ende oder in der Mitte der Spirochaete und wölben sich aus dem Leib der Spirochaeta etwas hervor. Manchmal hängen eine, zuweilen 4 bis 5 Knospen mit einem dünnen Stiel an einer Spirochaete, was man die Spirochaetendolde nach Meirowski nennt. Sie ist am schönsten durch die Silberimprägnation des Gewebes zu demonstrieren. Die Ansammlung von Chromatin und die Spirochaetenknospen gehen in einander über. Sie befinden sich im Blute in geringer Anzahl, in

der Leber am reichlichsten; je reichlicher die Spirochaeten in der Leber, umso häufiger Dolden. Die Bedeutung der Spirochaetenknospen ist wie bei anderen Spirochaetenarten noch nicht klargestellt. Einige deuten sie als regressive Degeneration, andere als einen Vermehrungsvorgang. Der Reinkultur nach neigen wir der ersteren Ansicht zu. Die Dolden erscheinen immer reichlich in der Reinkultur, die das Höhestadium der Wucherung bereits passiert hat und dem Endstadium nahe ist. Es ist möglich, dass diese Spirochaetenknospen vielleicht eine stärkere Resistenz als die Spirochaeten selbst besitzen und dementsprechened eine Bedeutung für die Erhaltung der Spirochaeten haben. Man bekommt den Eindruck, als ob die Knospe eine stärkere Resistenz besitze, wenn man eine spirochaetenhaltige Leberemulsion und Rekonvaleszentenserum zugleich in die Peritonealhöhle eines Meerschweinchens injiziert und die Peritonealflüssigkeit untersucht. Mikroskopisch sieht man eine Knospe mit einer kurzen Spirochaeta. Ein solches Bild könnte man als Regeneration einer Spirochaeta aus einer Knospe deuten. Aber wir halten die Erscheinung für Degeneration. Man sieht auch Oesenbildung und Ringbildung der Spirochaeten. Die Form des Ringes ist verschieden, manchmal längsoval, ja manchmal bildet die Spirochaeta nur eine schmale lange Schlinge. Hin und wieder sieht man besonders bei Dunkelfeldbeleuchtung 2 Spirochaeten durch einander geschlungen. Auf rosetten- oder zopfartige Anordnung stösst man oft. Bei einem Stamm war diese Erscheinung besonders deutlich. Die als Degenerationstypus zu deutenden Formen sind schon zum Teil im III Kapitel beschrieben. Eine gerade, sehr dicke Form und die Formen mit deutlich gezähnelten Rändern sind den Degenerationsformen zuzuzählen. Auch die verzettelten gehören dazu. Die Degenerationsformen trifft man am reichlichsten, wenn man dem experimentell erkrankten Meerschweinchen das Heilserum injiziert und die Krankheit coupiert. Wenn man verschiedene Reagentien auf die Spirochaeten einwirken lässt oder die Sedimente des Harns im späteren Rekonvaleszenzstadium der Kranken mikroskopiert, so werden noch verschiedene andere Degenerationsformen gesehen.

Die Beobachtung der Spirochaete im Dunkelfelde. Obgleich die Spirochaeta pallida im frischen Zustande mikroskopisch sichtbar sein soll, ist unsere Spirochaete ausser in der Dunkelfeldbeleuchtung unseren Augen unzugänglich. Die Untersuchung in dem Dunkelfeld ist bei unseren Spirochaeten unerlässlich, da hier das Aussehen der Spiro-

chaeta ictero-haemorrhagiae sehr charakteristisch ist und sie sich dadurch von anderen Spirochaeten sehr leicht unterscheiden lässt. Man findet unter den übrigen Spirochaeten keine solchen Gestalten. Die Lichtbrechung der Spirochaete ist nicht gleichmässig, und die Spirochaete sieht, wie die Figur zeigt, einem Rosenkranz ähnlich aus. Es wechseln stark lichtbrechende mit schwach lichtbrechenden Partien regelmässig ab. Da die letzteren viel schmäler sind, so sehen die Spirochaeten wie aus Körnern zusammengesetzt aus. Die intensiv gefärbten Partien im Strichpräparate entsprechen den stark lichtbrechenden Körnern in der Dunkelfeldbeleuchtung. Der Längsdurchmesser eines jeden Körnchens ist doppelt so lang wie der Breitendurchmesser und die Körner sind so anordnet, dass ihre Längsachse zu der des Spirochaetenleibes senkrecht steht. Die Zahl der Körner schwankt je nach der Länge der Spirocheten zwischen 25 und 40, obgleich man sie nicht genau zählen kann. Die Form des Körnchens ist plattoval. Beide Enden der Spirochaeten scheinen in der Dunkelfeldbeleuchtung nicht besonders zugespitzt. Das Korn an den beiden Enden ist deutlich kleiner als die übrigen Körner. Man sieht ausserdem doldentragende Spirochaeten. Die im Harn ausgeschiedenen Spirochaeten sind im Anfang des Rekonvaleszenzstadium wohlerhalten. Mit der Zeit degenerieren sie immer mehr und mehr, d.h. einige von den Körnern schwellen an oder werden kleiner. Schliesslich geht der granulierte Zustand in die Zickzackform mit unregelmässigen Rändern oder in Fragmente über. Ueber die Degenerationsformen in der Reinkultur soll in dem Abschnitt über die Reinkultur die Rede sein.

Die Bewegungen der Spirochaeten. Die Bewegungen der Spirochaeten in der frischen, sich auf der Höhe der Wucherung befindenden Reinkultur sind in der Temperatur zwischen 22° bis 25°C. am lebhaftesten. Auch in der Leberemulsion kann man die Bewegung gut beobachten, aber sie ist manchmal nicht lebhaft. Wenn man diese Leberemulsion in die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert und nach 1–2 Stunden einen Tropfen herausnimmt und beobachtet, so ist die Bewegung äusserst lebhaft. Die Ortveränderung geschieht durch Vorwärtsbewegung der Spirochaeta. Dieser Bewegungsmodus ist sehr charakteristisch. Man sieht manchmal Spirochaeten das Gesichtsfeld kreuzen, indem sie in ihrem vorderen Drittel um die Längsachse sehr schnelle Rotationsbewegungen oder Hin- und Herbewegungen (welche von beiden lässt sich nicht genau sagen) und in ihrer hinteren Hälfte langsame Bewegungen ausführen. Die Bewegung

dieser hinteren Hälfte besteht in Hin- und Herbewegung ihres nach irgend einer Richtung gekrümmten Endes. Das ganze Aussehen ist dem einer Stimmgabel mit gekrümmtem Stiel zu vergleichen. Man kann die Art der Bewegungen aus der beigegebenen Abbildung ersehen. Die Spirochaeten führen ausserdem eine Rotationsbewegung um ihre Längsachse aus. Sie sieht wie eine 8 aus, wenn die beiden Ende nach verschiedenen Richtungen gekrümmt sind. Diese Bewegungen können mit der Vorwärtsbewegung abwechselnd ausgeführt werden. Wenn die Spirochaete durch irgend einen Umstand an einem Ende fixiert ist, führt sie gewöhnlich eine lebhafte Rotationsbewegung mit dem anderen Ende aus. In der Reinkultur sieht man oft rosettenförmige Anordnung der Spirochaeten. In diesem Falle ist das Zentrum granuliert, und die Spirochaeten sind radiär angeordnet. Diese Spirochaeten führen Rotationsbewegungen mit ihren freien Enden aus, oder einige davon winden sich oft zusammen. Wenn die beiden Enden der Spirochaete nach gleichen Richtungen gekrümmt sind und die Spirochaete eine Rotationsbewegung ausführt, so sieht die Spirochaete wie ein C aus. Solche Bewegungen sieht man bei den abgeschwächten Spirochaeten. Ausserdem begegnet man, wenn auch selten, korkzieherartige Bewegungen. Wenn die Präparate etwas trocken geworden oder wenn die Spirochaeten in der Kolloidmasse sich befinden, führen die Spirochaeten hauptsächlich Schlangenbewegungen aus. Auch eine peitschende Bewegung eines Endes ohne Ortsveränderung der Spirochaeta ist oft zu sehen. Man stösst äusserst selten auf spiralige Bewegungen der Spirochaeta. Manchmal trifft man eine feine Welle im Spirochaetenleib an, wie wenn sich eine Kontraktionswelle des Muskels von einem Ende nach dem andern fortpflanze. Die Bewegungen der jungen kurzen Formen scheinen am lebhaftesten zu sein. Sie führen hauptsächlich Rotationsbewegungen aus. Die Spirochaeten, welche keine Bewegungen mehr ausführen, sind nicht gerade gestreckt, sondern halten ihre beide Enden etwas gekrümmt.

Die Spirochaeten behalten in der Leberaufschwemmung in Zimmertemperatur (im Frühling) etwa 2 Tage lang ihre Bewegungen, wenn auch sehr träg, und sinken grösstenteils mit dem übrigen Bodensatz zum Boden. Wenn die Leberemulsion mit anderen Bakterien infiziert wird, sterben die Spirochaeten bald ab.

In 50% Glyzerin-, 5% Kochsalz- und 0,5% Essigsäurelösung wird die Bewegung der Spirochaeten sehr träg, die Spirochaete selbst

scheint starr aus, gekrümmt, oder bildet an einem oder beiden Enden einen kleinen Ring. In 0,5% Kalilaugelösung wird die Spirochaete bald aufgelöst. In Aqua destillata erhält die Bewegung der Spirochaeten relativ lang.

Die Filtrierbarkeit der Spirochaeten. Die Leberemulsion und das Blut des experimentell erkrankten Meerschweinchens, Berkefeld V 3 Stück, N 1 Stück, W 2 Stück wurden zum Versuch der Filtrierbarkeit benutzt. Da man mittelst der Dunkelfeldbeleuchtung keine Spirochaete im Filtrat fand, wurde einem Meerschweinchen das Filtrat in die Peritonealhöhle injiziert. Das Ergebnis dieser Versuche war sehr verschieden: bei dem Nishimurastamm waren 12 unter 30 Versuchen mit der Leberemulsion positiv. Die Zeit, welche nach der Injektion des Filtrates vom Nishimurastamm bis zur Erkrankung verlief, war verschieden: 6 Tage 2 mal, 8 Tage 3 mal, 9 Tage 6 mal, 11 Tage 1 mal. Somit ist die Inkubationszeit viel länger als bei der Infektion mit Leberemulsion. Filtration des Blutes 4 mal ausgeführt, 2 mal positiv. Beim Yamasakistamm wurde Filtration der Leberemulsion 8 mal, die des Blutes 3 mal ausgeführt, je einmal mit positivem Resultate. Beim Matsumoto- und Sakamotostamm wurde je 3 mal die Filtration ausgeführt, und zwar je einmal mit positivem Ergebnisse. Die Filtrierbarkeit der Spirochaeten scheint mit dem Reichtum der Leberemulsion an Spirochaeten kein regelmässiges Verhältnis zu zeigen. Aber im allgemeinen kann man sagen, dass je reicher die Emulsion an Spirochaeten ist, umso mehr Spirochaeten durch den Filter hindurchgeht. Beim Nishimurastamm, wenn der Gehalt der Leberemulsion an Spirochaeten als reichlich angegeben war, hatten wir ein positives Resultat 5 mal, ein negatives 4 mal, bei mittlerem Gehalte ein positives 4 mal, ein negatives 1 mal, wenn der Gehalt als spärlich angegeben, ein positives 1 mal, ein negatives 5 mal. Wenn man die Filtrationsversuche nach der Art der Kerze einteilt, so ist es wie folgende.

	Berkefeld.	Zahl der Versuche.	Nicht passiert.	Passiert.
V.	Blut	13	10	3
	Leberemulsion	23	12	11
N.	Leberemulsion	3	2	1
W.	Blut	1	1	0
	Leberemulsion	11	8	3

Man sieht aus der obigen Tabelle, dass die Spirochaeten alle Arten der Kerzen zuweilen passieren, dass die Spirochaeten im Blute schwerer passierbar sind, vielleicht wegen der Spärlichkeit des Blutes an Spirochaeten, dass W schwerer passierbar ist. Mit Chamberland stellten wir keine Versuche an, ebenso wenig mit der Reinkultur der Spirochaeten. Die zu dem Versuch benutzten Berkefeldfilter wurden mit Kollibazillen auf ihre Intaktheit geprüft, da wir damals den zur Prüfung gewöhnlich verwendeten Micrococcus prodigiosus nicht vorrätig hatten. Jedenfalls kann unsere Spirochaeta im Gegensatz zu dem Treponema pallidum zuweilen den Berkefeldfilter passieren, wenn auch so spärlich, dass man sie im Dunkelfelde nicht leicht finden kann. Man könnte verleitet werden zu denken, dass die Spirochaeten als solche nicht filtrierbar seien und irgend eine uns unbekannte Form die Kerzen passiere. Es geschieht aber alltäglich, dass sich das Blut und der Urin der Kranken mittelst der Dunkelfeldbeleuchtung trotz ziemlich genauerer Untersuchung als spirochaetenfrei erweisen und doch dem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, eine typische Erkrankung hervorrufen. Auf Grund dieser Tatsachen muss man daran festhalten, dass unsere Spirochaeten als solche die Kerze zuweilen passieren können.

Die Vermehrung. Ob die Vermehrung durch Längsteilung oder durch Querteilung stattfindet, ist sehr schwer zu entscheiden. Wie Meinungsverschiedenheiten über andere Spirochaetenarten herrschen, so ist das auch bei unserer Spirochaeta der Fall. Die Beurteilung des Vermehrungsmodus ist in den fixierten Präparaten äusserst schwierig. Man kann ein für Teilung sprechendes Bild zugunsten der Längsteilung oder zugunsten der Querteilung je nach der Auffassung beliebig verwenden z. B. sieht man zwei Spirochaeten an einem Ende zusammenhängen. In der Reinkultur sieht man solche Gebilde besonders im Höhestadium der Wucherung. Wir haben solche Gebilde lange Zeit beobachtet, um zu sehen, ob sich bei diesen Gebilden die Teilung in 2 Spirochaeten vollziehe. Trotz langen und oftmaligen Beobachtungen haben wir nie eine Teilung in 2 Spirochaeten gesehen. Erst die Beobachtungen der Reinkultur liess uns eine Art der Vermehrung feststellen, nämlich die Vermehrung der Spirochaeten durch Querteilung. Man kann das damit beweisen, dass die jungen kürzeren Formen auf der Höhe der Wucherung auf einmal reichlich erscheinen und dann allmählich an Zahl spärlicher werden, um an ihre Stelle normallange Spirochaeten

treten zu lassen. Man sieht ausserdem in der Reinkultur lange Spirochaeten, die zwei bis dreimal so lang wie normale Spirochaete sind. Diese könnten sich durch Querteilung in die jungeren teilen, was aber unwahrscheinlich ist, da sie gewöhnlich erst nach dem Höhestadium in der Kultur erscheinen. Die Querteilung ist sicher bewiesen. Die Längsteilung kann man aber nicht negieren. Direkt hat Hōki einmal das als Querteilung zu deutende Bild, Inada und Itō nur einmal das als Längsteilung zu deutende Bild gesehen, obgleich wir während eines ganzen Jahres alltäglich frische Präparate untersuchten.

Die Virulenz. Wenn wir 6 Stämme vergleichen, so befindet sich die Spirochaeta vom Nishimurastamm am reichlichsten in der Leber, auch im Blute. Auch waren hier die pathologisch-anatomischen Veränderungen am stärksten. Nächst an der Reihe kommt der Yamasakistamm. Beim Matsumoto- und Sakamotostamm waren die Spirochaeten in der Leber anfangs reichlich vorhanden, hatten aber später mit der Generation an Zahl abgenommen. Sie traten jedoch aber ab und zu in der Leber und im Blute reichlich auf. Im allgemeinen kann man sagen, dass der Spirochaetengehalt der Leber der Intensität der pathologisch-anatomischen Veränderungen ungefähr entspricht. Dieses ist bei den früheren Generationen der Fall. Bei den späteren können die pathologisch-anatomischen Veränderungen, besonders die Blutung, trotz äusserst reichlichen Spirochaetengehaltes der Leber gering sein. Ausserdem scheint die Spirochaete manchmal in den späteren Generationen reichlicher zu wuchern. Man sah bei den jüngeren Generationen des Nishimura- und Yamasakistammes selten rosetten- oder zopfartige Anhäufungen. Man muss aber bei der Beurteilung des Reichtums an Spirochaeten die individuelle Verschiedenheit des Meerschweinchens und das Krankheitsstadium mitberücksichtigen. Wenn man die Virulenz der von uns gewonnenen 4 Stämme und den klinischen Zustand der Kranken vergleicht, so zeigten der Nishimura- und Yamasakistamm, wie oben erwähnt, heftige Virulenz und konnten viele Generationen hindurch übertragen werden. Sie stammten von den schwersten Fällen, welche letal endeten. Der klinische Zustand von Sakamoto und Matsumoto war mittelschwer. Die Virulenz der Spirochaeten scheint im allgemeinen stärker zu sein, wenn die Spirochaete von den schwersten Fällen abstammen. Die Virulenz scheint mit den Generationen etwas abgeschwächt zu werden.

Trotzdem aber können die Spirochaeten nach unserer Erfahrung noch nach der 50 sten Generation deutlichen Ikterus, geringe Blutung und ausserdem den Tod der Meerschweinchen hervorrufen. Die Virulenz der Reinkultur nimmt mit der Ueberimpfung allmählich ab. Die 12. Generation der Reinkultur konnte noch Ikterus und Blutungen veranlassen, aber nie so heftig wie bei der ersten oder zweiten Generation.

Empfänglichkeit der Tiere. Darüber haben wir schon besprochen. Alte Kaninchen lassen sich am schwersten infizieren, dann die Mäuse und die weissen Ratten. Das Meerschweinchen ist am empfänglichsten. Die Menschen scheinen weniger als die Meerschweinchen empfänglich zu sein. Ziege, Meerschweinchen und Pferd kann man gegen diese Krankheit immunisieren.

V. Die Reinkultur der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae. (Inada und Ido.)

Wir hatten zur Zeit der Entdeckung der Spirochaete die Reinkultur ohne Erfolg versucht. Später im April 1915 sind wir jedoch im Stande gewesen, die Spirochaete 13 bis 17 Tage im flüssigen Medium am Leben zu erhalten. Seit Mitte Mai 1915 erst konnten wir die Wucherung der Spirochaeten feststellen und dann die Spirochaeten bis zur 12ten Generation fortzüchten, wo wir absichtlich die Fortzüchtung unterbrachen. Vier Stämme aus Fukuoka und ein Stamm aus Tosa wurden reingezüchtet. Wir benutzen jetzt anstatt der Leberemulsion die Reinkultur zur Immunisierung der Pferde und zu den verschiedenen anderen Versuchen.

Die Kultur geschah im Grundprinzip nach der Noguchischen Methode zur Reinzüchtung der Rekurrensspirochaeten. Statt Kaninchennierenstück legten wir das des Meerschweinchens ein. Ohne Nierenstück können die Spirochaeten kurze Zeit z.B. 12–13 Tage leben, aber sie zeigen keine Wucherung, oder die Lebensdauer ist nur kurz, wenn auch geringe Wucherung stattfindet. Ueberschichtung mit Paraffinum liquidum hat auf die Wucherung der Spirochaeten einen grossen Einfluss. Ohne Paraffin können die Spirochaeten etwa 2 Wochen lang leben, aber können sich nicht vermehren. Man kann jede Aszitesflüssigkeit verwenden, nach Noguchi nur nicht gallenhaltige. Wir modifizierten ausserdem die Noguchische Methode insofern, als wir zunächst die Proben von Aszitesflüssigkeit mit darin liegendem Nierenstück 18 bis 24

Stunden in den Thermostaten bei 37° C brachten und, nachdem wir uns von der Sterilität der Proben überzeugt hatten, die Spirochaeten verimpften und Paraffinum liquidum eingossen. Auf diese Weise kann man die Mischinfektion mit anderen Bakterien und Kokken bis zu neun-Zentel vermeiden. Diese Prozedur ist am sichersten. Anfangs stellten wir die Kultur in den gewöhnlichen Reagenzgläsern an. Da aber eine grosse Menge Kultur zur Immunisierung der Pferde nötig ist, stellen wir jetzt die Kultur in Kolben von 500 ccm Gehalt an. Die Mischinfektion ist bei der Anstellung der Kultur strengstens zu vermeiden. Wenn die Mischinfektion nicht stark ist, kann die Spirochaete noch weiter leben. Aber die Ueberimpfung wird dadurch ganz unmöglich. Wenn die Mischinfektion stark ist, sterben die Spirochaeten bald ab. Die Vermeidung der Mischinfektion ist nebst dem Verhalten der Temperatur eine wichtige Bedingung.

Das Verhalten der Temperatur ist am wichtigsten. Die günstigste Temperatur liegt zwischen 22°–25°C. Um die geeignete Temperatur zur Züchtung zu finden, legten wir als Vorversuche reichlich Spirochaeten enthaltende Leberemulsion bei verschiedenen hoher Temperatur ein, und wir fanden, dass die Spirochaeten in der Temperatur von 22° bis 25° C am lebensfähigsten sind. Wenn man die reichlich Spirochaeten enthaltende Reinkultur einer Temperatur von 37° C aussetzt, so werden die Bewegungen der Spirochaete innerhalb zwei bis drei Tagen schwach und die Spirochaeten degenerieren und verschwinden schliesslich ganz aus dem Medium.

Das beste Impfmaterial ist das während des Lebens durch Punktion gewonnene Herzblut des experimentell erkrankten Meerschweinchens. 3–5 Tropfen Blut mit 5 bis 6 Spirochaeten in einem Gesichtsfeld (1/12 Oelimmersion und Okular 3 Leitz) genügen. Die Leberemulsion ist weniger geeignet, da sie bei der Herstellung verschiedene Apparate hindurchpassieren muss und sich deswegen schwer ganz steril herstellen lässt.

Die Spirochaeten rufen keine Veränderung des Nährbodens hefvor, bilden keine Gase, keinen Geruch, keine Gerinnung und keine Trübung des Nährbodens, d. h. man kann makroskopisch gar nicht erkennen, ob die Spirochaeten im Nährboden gewuchert sind oder nicht. Man muss deswegen einen Tropfen davon nehmen und diesen auf den Spirochaetengehalt untersuchen. Eine leichte Trübung deutet auf Mischinfektion hin. Die Spirochaeten sind in jeder Schicht der Aszitesflüssigkeit gleichmässig vorhanden. Die Zahl der Spirochaeten

in einem Gesichtsfelde (1/12 Oelimmersion und Okular 3 Leitz) schwankt zwischen 20 und 50. Nun wenn die Kultur alt wird und dementsprechend verschiedene Degenerationsformen erscheinen, sinken die Spirochaeten zu Boden. Die Lebensdauer ist verschieden je nach den Proben. Die längste betrug bei der ersten Generation 55 Tage, die kürzeste 17 Tage, im allgemeinen 3 bis 6 Wochen. Die Lebensdauer der zweiten, dritten uud der späteren Generationen ist etwas kürzer, im allgemeinen 3 bis 4 Wochen. Die Zeit, wo die Spirochaeten zu wuchern anfangen, ist auch verschieden. Bald sieht man die Vermehrung schon nach drei bis vier Tagen, bald erst nach einer Woche oder 10 Tagen. Die Wucherung scheint umso früher anzufangen und die Lebensdauer der Kultur um so kürzer zu sein, je reicher das geimpfte Material an Spirochaeten ist. Die Wucherung erreicht ihre Höhe meistens am 10.–14. Tage. Die Ueberimpfung geschieht, wenn die Wucherung auf ihrer Höhe steht, indem man jeden zweiten bis dritten Tag die Kultur untersucht. 0,5 ccm genügt zur Impfung. Man setzt von der zweiten Generation an am besten 1 bis 2 Tropfen Meerschweinchenblut dem Nährboden zu.

Die Tabelle von der Lebensdauer der Kultur der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae.

Generation.	Kondostamm.			Nishimurastamm.			Yamasakistamm.			Odanekistamm.		
	Lebensdauer.		kürzeste-längste. Durchschnitt.	Lebensdauer.		kürzeste-längste. Durchschnitt.	Lebensdauer.		kürzeste-längste. Durchschnitt.	Lebensdauer.		kürzeste-längste. Durchschnitt.
I	1	36 T.	36-55 T. 45,7 T.	1	27 T.	17-35 T. 28,7 T.	1	25 T.	25-45 T. 36,2 T.	1	25 T.	25-29 T. 27 T.
	2	47 T.		2	36 T.		2	40 T.		2	27 T.	
	3	39 T.		3	35 T.		3	45 T.		3	29 T.	
	4	43 T.		4	17 T.		4	35 T.				
	5	55 T.										
	6	55 T.										
	7	45 T.										
II	1	28 T.	28-34 T. 31,1 T.	1	27 T.	14-30 T. 22,1 T.	1	28 T.	16-35 T. 25,6 T.	1	21 T.	19-30 T. 22,8 T.
	2	29 T.		2	22 T.		2	27 T.		2	24 T.	
	3	35 T.		3	21 T.		3	16 T.		3	21 T.	
	4	30 T.		4	21 T.		4	20 T.		4	19 T.	
	5	29 T.		5	30 T.		5	24 T.		5	19 T.	
	6	31 T.		6	14 T.		6	32 T.		6	30 T.	
	7	33 T.		7	26 T.		7	35 T.		7	25 T.	
	8	34 T.		8	26 T.		8	29 T.		8	24 T.	
				9	18 T.		9	20 T.				
				10	18 T.							
				11	18 T.							
				12	30 T.							
				13	17 T.							

Die Tabelle von der Lebensdauer der Kultur der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae.

Generation.	Kondostamm.			Nishimurastamm.			Yamasakistamm.			Ōdanekistamm.		
	Lebensdauer.		kürzeste-längste. Durchschnitt.	Lebensdauer.		kürzeste-längste. Durchschnitt.	Lebensdauer.		kürzeste-längste. Durchschnitt.	Lebensdauer.		kürzeste-längste. Durchschnitt.
III	1	21 T.		1	22 T.		1	25 T.		1	19 T.	
	2	20 T.		2	18 T.		2	26 T.		2	19 T.	
	3	23 T.		3	23 T.		3	24 T.		3	21 T.	
	4	21 T.		4	21 T.		4	24 T.		4	28 T.	
	5	21 T.	21-38 T.	5	26 T.	18-26 T.	5	30 T.	19-35 T.	5	21 T.	19-28 T.
	6	23 T.		6	22 T.		6	19 T.		6	24 T.	
	7	23 T.		7	26 T.		7	25 T.		7	23 T.	
	8	21 T.		8	20 T.		8	26 T.				
	9	21 T.					9	23 T.				
	10	38 T.	25 T.			22,2 T.	10	35 T.	25,8 T.			22,1 T.
	11	34 T.					11	30 T.				
	12	30 T.					12	35 T.				
	13	29 T.					13	32 T.				
	14	23 T.										
	15	24 T.										
IV	1	21 T.		1	19 T.		1	18 T.		1	19 T.	
	2	20 T.		2	21 T.		2	21 T.		2	23 T.	
	3	28 T.		3	24 T.		3	21 T.		3	20 T.	
	4	29 T.		4	33 T.		4	21 T.		4	21 T.	
	5	25 T.	18-30 T.	5	29 T.	18-33 T.	5	26 T.	18-72 T.	5	26 T.	9-28 T.
	6	22 T.		6	19 T.		6	26 T.		6	28 T.	
	7	24 T.		7	18 T.		7	24 T.		7	20 T.	
	8	26 T.					8	30 T.				
	9	30 T.	23,7 T.			23,2 T.	9	27 T.	23,7 T.			22,4 T.
	10	21 T.										
	11	20 T.										
	12	18 T.										
	13	25 T.										

Die Formen der Spirochaeten sind denen der direkt vom Tierkörper gewonnenen gleich. Sie zeigen äusserst lebhafte Bewegungen. Im Höhestadium der Vermehrung sieht man auffallend kurze, sich sehr lebhaft bewegende junge Formen. Manchmal bilden sie die Hälfte der Kulturspirochaeten. Aber mit der Zeit werden sie länger. Man sieht dieses Verhalten aus der beigefügten Tabelle ganz klar.

Die Tabelle von der Länge der Spirochaeten in den Strichpräparaten von Reinkultur.

Länge µ	An den Blutstrichpräparaten des Meerschweinchens, dessen Blut zur Reinkultur benutzt wurde.		An den Strichpräparaten der 5 Tage alten Reinkultur.		An den Strichpräparaten der 8 Tage alten Reinkultur.		An den Strichpräparaten der 16 Tage alten Reinkultur.		An den Strichpräparaten der 27 Tage alten Reinkultur.		An den Strichpräparaten der 31 Tage alten Reinkultur.
	Zahl der Spir.	%	Zahl der Spir.	%	Zahl der Spir.	%	Zahl der Spir.	%	Zahl der Spir.	%	Nur vereinzelt Degenerationsformen der Spirochaeten gefunden.
3							5	3,8			
4			3	2,8	3	2,6	13	9,8	2	2,0	
5	1	0,8	19	17,8	31	26,5	48	36,1	7	6,9	
6	5	3,8	22	20,6	16	13,7	22	16,6	20	19,7	
7	11	8,6	24	22,4	25	21,4	21	15,8	23	22,6	
8	17	13,2	13	12,2	10	8,6	11	8,3	12	11,8	
9	13	10,2	8	7,5	8	6,8	7	5,3	9	8,9	
10	31	24,2	18	16,8	15	12,8	5	3,8	19	18,6	
11	12	9,4	3	2,8	2	1,7			3	2,9	
12	16	12,5	4	3,7	1	0,9	1	0,8	2	2,0	
13	9	7,0			2	1,7			3	2,9	
14	4	3,1	1	0,9					1	1,0	
15	4	3,1	2	18,7	1	0,9			1	1,0	
16	1	0,8			1	0,9					
17	2	1,6			1	0,9					
18											
19	1	0,8									
20	1	0,8									
Gesamtzahl	128		107		117		133		102		

Man sieht ausserdem zwei an einem Ende zusammenhängende Spirochaeten (Paarenform). Die beiden Spirochaeten dieser Paarenform führen fast nie gleichartige sondern verschiedenartige Bewegungen aus, und deswegen ist die Paarenform sehr leicht zu erkennen. Diese Paarenform erscheint zur Zeit der Höhe der Wucherung am reichlichsten. Aber wir konnten nie die Teilung in zwei Spirochaeten verfolgen. Ausserdem sieht man rosettenförmige Anhäufungen von 8 bis 14 Spirochaeten, wie wir sie schon früher beschrieben haben. Weiter sieht man lange Spirochaeten, die zwei bis dreimal so lang wie normale Spirochaeten sind. Spirochaetenknospe und -dolde können auch in den späteren Stadien mikroskopiert werden. Man sieht auch Spirochaeten bei denen das eine Ende wie scharf abgeschnitten aussieht und das andere Ende zugespitzt und wie in

der Figur gekrümmt ist (Stockform). Weiter kommt einem eine gerade Spirochaete mit scharfabgeschnittenen Enden zu Gesicht. Sie führt eine vibrierende Bewegung aus. Obengenannte Spirochaetenknospen, -dolden, lange Formen, Stockform, gerade Form werden meist nach dem Höhepunkt der Wucherung gefunden. In der alten Kultur findet man Spiralkörper ohne Körner, die dem Aussehen nach von unserer Spirochaeta ganz verschieden sind und mehr der Spirochaeta dentium gleicht, aber verschieden von dieser immer einen kleinen Ring in sich tragen. Diese Körper sind eine Degenerationsform. Man sieht auch Uebergangsformen dieser Spiralkörper und der normalen Spirochaete. Die Spirochaeten zeigen mit dem Altern der Kultur nach und nach weniger lebhafte Bewegungen, werden starr und gekrümmt und tragen einen kleinen Ring in sich und verschwinden schliesslich.

Nachtrag zur Reinkultur der Spirochaeta icterohaemorrhagiae (Ido).

Seit September 1915 untersuchten wir, ob die Spirochaeta icterohaemarrhagiae noch in anderem Nährboden ausser dem von uns modifiziert nach der Noguchischen Methode hergestellten rein züchten lässt. Die zur Reinzüchtung gebrauchten Nährböden waren flüssige, halbgeronnene und feste. Als flüssige Nährböden kamen Bouillon-Nierenstück, Kochsalzlösung-Nierenstück, als halbgeronnene und feste Blutagar-, Serumagar- und Gelatine-Nährboden zur Anwendung.

Da die im Harn ausgeschiedenen Spirochaeten hauptsächlich in der Harnnubekula enthalten sind, vermuteten wir, dass unsere Spirochaeten vielleicht gern in die kolloidale Masse eindringen und hier wohl auch wuchern könnten. Deswegen wollten wir mit Blutagar und sonstigen kolloiden Nährböden die Reinkultur der Spirochaeten vornehmen. Indessen gelang es im Dezember 1915 Prof. Dr. T. Itō und Dr. Matsuzaki, die Spirochaeten in Blutagar zu kultivieren. Hier sei nebenbei bemerkt dass sich zu unserer Freude die von uns zuerst vorgeschlagene Temperatur als die beste bestätigte; Itō und Matsuzaki gaben an, dass die günstigste Temperatur zur Züchtung zwischen 20°–25° C liegte.

Unter den flüssigen Nährböden ist der von uns nach der von uns modifizierte Noguchischen Methode hergestellte der beste. Prof. Itō gab in seiner Mitteilung an, dass es zweifelhaft sein, ob es sich

bei unserer Züchtung wirklich um eine Reinkultur handele, da die Spirochaeten in unserem Nährboden nicht sehr reichlich wuchern und vor allem keine Kolonien sichtbar sind. Unseres Erachtens ist diese Kritik nicht stichhaltig. Es ist für die Reinkultur gar nicht notwendig, dass die Spirochaeten in sichtbarer Kolonie wuchern. Tatsächlich gibt es nach Noguchi vereinzelt Spirochaeten, die keine makroskopisch sichtbare Kolonie in seinem Nährboden bilden. Prof. Itō versuchte auch, nach unserer Methode die Spirochaeten zu züchten. Seine Kultur war aber mit den Kolibazillen ähnlichen Bazillen infiziert. In dieser Kultur fand er am 3.-4. Tag eine wolkige Trübung, worin er reichliche Spirochaeten durch die Dunkelfeldbeleuchtung nachwies. Diese Nubekula hielt er für die Kolonie. Nach unserer Erfahrung bilden unsere Spirochaeten keine sichtbare Kolonie in unserem Nährboden. Die starke Trübung ist immer ein Zeichen der Mischinfektion. Wir setzten nur 3-5 Tropfen Blut mit 5-6 Spirochaeten in einem Gesichtsfeld zu 300-500 ccm flüssigen Nährboden. Wenn man nach 10-14 Tagen von dieser Kultur einen Tropfen nimmt und diesen auf den Spirochaetengehalt untersucht, so trifft man 30-50 Spirochaeten in einem Gesichtsfeld, und die Spirochaeten befinden sich in jeder Schicht der Aszitesflüssigkeit gleichmässig.

In dem Bouillon-Nierenstück-, Kochsalzlösung-Nierenstück- und Wasser-Nierenstücknährboden wuchert die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae auch gut. Aber alle diese Nährböden stehen denn nach der modifizierten Noguchischen Methode hergestellten nach. Statt Nierenstück kann man 2-3 Tropfen steriles Meerschweinchenblut benutzen, aber die Spirochaeten wuchern dabei nicht gut.

Die Reaktion des Nährbodens ist zur Wucherung der Spirochaeten sehr wichtig. Die schwach alkalische Reaktion ist am besten, die neutrale ist auch gut.

Was die feste und halbgeronnene Nährböden anbetrifft, so prüfte ich die Methode von Prof. Itō und Dr. Matsuzaki nach. Da Prof. Ito über die Reaktion der Nährböden und die Konzentration des Agars nichts angegeben hatte, so nahm ich dabei auf diese beiden Dinge Rücksicht. Wir stellten Nährböden von verschiedener Konzentration her; von Agar 2,0%, 1,0%, 0,5%, 0,3% und 0,2%, von Gelatine 30,0% und 20,0%. In jedem Nährboden konnte ich die Spirochaeten kultivieren. Beim Agar fand ich die Konzentration von 0,3% am günstigsten. Beim Gelatinenährboden spielte die Konzentration dagegen keine besodere Rolle. Prof. Itō

benutzte das Blut von Menschen und Meerschweinchen. Ich konnte ausserdem mit Ziegenblut ebenso gute Erfolge konstatieren. Die Reaktion war dabei sehr wichtig. Die schwach alkalische Reaktion ist am besten. Die neutrale Reaktion ist auch brauchbar. Ob man mit Bouillon den Nährboden herstellt oder Kochsalz hinzusetzt oder nicht, ist gleichgültig. Als Impfmaterial diente reichlich Spirochaeten enthaltendes Meerschweinchenblut oder die flüssige Kultur. Obgleich Prof. Itō betont, dass unsere Spirochaeten von flüssigem auf festen Nährboden schwer übertragbar seien, konnte ich jedoch das sehr leicht ausführen. Die Wucherung der Spirochaeten begann in diesem Nährboden am 4.-5. Tag und erreichte in 2-3 Wochen ihr Maximum. Die Lebensdauer dieser Kultur betrug 6-8 Wochen. Wenn man von der obersten Schicht des Agarnährbodens einen Teil nimmt und mit Dunkelfeldbeleuchtung auf die Spirochaetenzahl hin untersucht, so findet man die Spirochaeten sehr reichlich, wie Prof. Itō damals angab. Verschieden von dem Befunde Itōs und Matsuzakis fanden wir reichlich Spirochaeten nur bis 0,3 cm tief (von der Oberfläche des Nährbodens angemessen). In der darunter liegenden Schicht sind die Spirochaeten nur sehr spärlich vorhanden und in der von der Agaroberfläche 1,0 cm entfernten Schicht kann man mit grosser Mühe erst Spirochaeten finden. Die Spirochaetenzahl ist in der festen Kultur viel grösser als in der flüssigen Kultur. Aber die Spirochaeten wuchern bei jener nur in der obersten Schicht der Kultur, während sie bei dieser überall gleichmässig wachsen. Also ist es schwer zu entscheiden, in welchem Nährboden unsere Spirochaeten reichlicher wachsen. Da die Spirochaeten bei dem festen Nährboden nur in der obersten Schicht wuchern, muss man die Oberfläche des Nährbodens möglichst breit machen, um eine grosse Menge von Kultur zu bekommen, was bei dieser Methode schwerlich ist. Die Mischinfektion wird dadurch auch schwer vermeidbar. In der flüssigen Kultur wuchern die Spirochaeten dagegen ganz gleichmässig, obgleich die Spirochaeten hier nicht so zahreich wie in festen auftreten. Die Dosierung ist bei ihr sehr leicht. Wenn man eine grosse Menge Spirochaeten verlangt, so kann man die Reinkultur im Kolben von 300-600 ccm leicht herstellen. Der feste Nährboden ist aber geeigneter, die Spirochaeten in konzentrierter Form im kleinen Massstab zu bekommen. Es ist das Verdienst von Prof. T. Itō und Dr. Matsuzaki, eine solche Kulturmethode gefunden zu haben.

VI. Infektionsmodus der Krankheit und die Eindringungspforte der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae.

(Ido und Hōki.)

Als Infektionspforte hat Weil bei der Weilschen Krankheit in Europa den Verdauungstraktus hervorgehoben, ebenso Fiedler. Hecker und Otto glaubten, dass die Infektion durch Mückenstich stattfinde. Bei der Weilschen Krankheit in Japan äusserste Prof. Inada im Jahr 1910 seine Ansicht dahin, dass die Infektion ausser vom Verdauungstraktus aus durch Hautwunden stattfinden könnte, da die Krankheit zuweilen mit starker Anschwellung der Femoraldrüsen anfängt. Prof. Ōguro negierte die Hautinfektion. Nachdem wir den Erreger dieser Krankheit festgestellt hatten, schritten wir zur experimentellen Untersuchungen der Infektionspforte, um dann auf Grund dieser experimentell festgestellten Tatsachen die Infektionsweise der Menschen durch die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae festzustellen.

1. Die experimentellen Untersuchungen über die Eindringungspforte der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae.

Wir führten Infektionsversuche durch die Haut und per os aus.

a. Infektionsversuche von der Haut aus. Die Zahl der zum Hautinfektionsversuch benutzten Meerschweinchen betrug im ganzen 59. Das Meerschweinchen wurde auf einem Holzbrett in Rückenlage fixiert, um das Ablecken des Infektionsmateriales zu verhindern. Die Haare am Bauch wurden vorsichtig mit der Schere abgeschnitten und die Haut mit Seife und darauf mit Alkohol entfettet. An 30 Exemplaren wurde die Bauchhaut skarifiziert, sodass die Wundtiefe kaum das Korium erreichte. 13 Fälle blieben ohne Skarifikation. Es wurde dann 0,5 ccm Leberemulsion, welche 8 bis 16 Spirochaeten in einem Gesichtsfeld enthielt, auf die Bauchhaut getropft. Die auf die Bauchhaut getropfte Leberemulsion trocknete nach einer halben Stunde und die Spirochaeten darin degenerierten oder verloren ihre Bewegungen. Die Meerschweinchen wurden von dem Holzbrett losgebunden und in den Kasten gelegt. 26 (also 86,6%) unter 30 Fällen, deren Haut skarifiziert worden war, starben an Ikterus und Blutungen am 7. oder 8. Tage. 10 (also 76,0%) unter 13 Exemplaren ohne Skarifikation starben an der typischen Erkrankung am 9. oder 10. Tage.

Die Tabelle der Infektionsversuche mit der Spirochaeten enthaltenden Leberemulsion (von der Haut aus mit Skarifikation).

Nr.	Ikterus.	Die Zeit bis zum Abtöten des Meerschweinchens.	Die Zeit bis zum Tod des Meerschweinchens.	Spirochaetenbefund in der Leber des Versuchstieres.
1	−		14	−
2	−		16	−
3	+		8	+ + +
4	+		8	+ + + +
5	+		8	+ + +
6	−		3	−
7	+		8	+ + +
8	+		8	+ + +
9	+		8	+ + +
10	+		7	+ +
11	+	9		+ + + +
12	+	10		+
13	+	10		+
14	+		8	+ + + +
15	+	8		+ + +
16	+	7		+ +
17	+		9	+ +
18	+	8		+ +
19	−		28	−
20	+		7	+ + + +
21	+		7	+ + + +
22	+	7		+ +
23	+	7		+ +
24	+		7	+ +
25	+	7		+ +
26	+		9	+ +
27	+	6		+ + +
28	+		8	+ + +
29	+		7	+ +
30	+		7	+ + + +

Die Tabelle der Infektionsversuche mit der Spirochaeten enthaltenden Leberemulsion (von der Haut aus ohne Wunde).

Nr.	Ikterus.	Die Zeit bis zum Abtöten des Meerschweinchens.	Die Zeit bis Tod des Meerschweinchens.	Spirochaetenbefund in der Leber des Versuchstieres.
1	+		11	+ + +
2	+		11	+ + +
3	+		12	+ + +
4	+		11	+ +
5	−	15		−
6	+	10		+ +
7	−	15		−
8	+		10	+ + +
9	+		8	+ + +
10	+	10		+ + +
11	−	15		−
12	+		10	+ +
13	+		8	+ + + +

Die Tabelle der Infektionsversuche mit dem Spirochaeten enthaltenden Leberstücke.

	Nr.	Ikterus.	Die Zeit bis zum Abtöten des Meerschweinchens.	Die Zeit bis Tod des Meerschweinchens.	Spirochaetenbefund in der Leber des Versuchstieres.
Ohne Wunde	1	+	11		+ + +
	2	+	11		+ + +
	3	−	13		−
	4	+	12		+ +
	5	+	10		+ +
	6	+		10	+
	7	−		7	−
	8	−		9	−
	9	+		9	+ +
	10	+	13		+ +
	11	+		13	+ +
	12	+	13		+ +
Mit Skarifikation	1	+	7		+ +
	2	+	9		+
	3	+		9	+ +
	4	+	9		+ +

Statt Leberemulsion benutzten wir auch ein spirochaetenenthaltendes Leberstück. Mit ihm wurde die Haut vorsichtig eingerieben. 9 (75,0%) unter 12 ohne Skarifikation starben am 10. bis 13. Tage, 4 Exemplare mit Skarifikation der Haut starben alle am 7. bis 9. Tage an der typischen Erkrankung. Laut diesem Ergebnis benutzen wir zur Uebertragung der experimetellen Erkrankung die Hautinfektion ohne Skarifikation und zwar ohne Abscheren der Haare.

Durch diese Versuche konnten wir nachweisen, dass unsere Spirochaete wie die Recurrens- und Hühnerspirochaeten durch die makroskopisch intakte Haut, viel leichter jedoch durch die skarifizierte Haut in den Körper des Meerschweinchens eindringen kann.

Der Nachweis der Spirochten in der Haut: Wir konnten auserdem unsere Spirochaete in den Schnittpräparaten der infizierten Haut nachweisen. Es wurde jedem Meerschweinchen ein kleines Hautstück je 1, 2, 5, 10, 24 Stunden nach der Hautinfektion mit Skarifikation, je 30 Min., 1, 2, 3, 4 Stunden nach der Hautinfektion ohne Skarifikation exzidiert, in 10% Formalin fixiert und nach der alten Levaditischen Methode behandelt. In den Schnittpräparaten wurden in 4 Fällen (exzidiert 5 Stunden, 10 Stunden, 24 Stunden nach der Infektion mit Skarifikation und 10 Stunden nach der Hautinfektion ohne Skarifikation) typische Spirochaeten im Korium in äusserst spärlicher Anzahl nachgewiesen. Man trifft die eingedrungenen Spirochaeten in der Haut oft bei den Fällen mit Skarifikation, selten bei denen ohne Skarifikation, was auf die Spärlichkeit der Spirochaeten bei den letzteren hindeutet.

Die Zeit welche die Spirochaeten brauchen, um in genügender Anzahl in die Haut einzudringen, und später typische Erkrankung des Meerschweinchens hervorzurufen, betrug 5 Minuten. Die Versuche wurden an 8 Meerschweinchen angestellt. Bei 4 Meerschweinchen wurde die Bauchhaut 5, 10, 20 und 30 Minuten nach dem Aufträufeln der Leberemulsion mit 80% Alkohl, bei den anderen 4 Meerschweinchen 5, 10, 30 und 60 Minuten nach dem Aufträufeln der Leberemulsion mit 1% Sublimatlösung gewaschen und sterilisiert. Ausgenommen ein Meerschweinchen, welches 20 Minuten nach dem Infektionsversuche mit Alkohol desinfiziert wurde, starben die übrigen 7 Meerschweinchen am 10.-12. Tage an typischer Erkrankung. Man sieht daraus, dass die Infektion schon innerhalb 5 Minuten vollendet ist. Ob dieser

Infektionsversuch in noch kürzeren Zeiträumen positiv ausfallen kann, haben wir nicht untersucht.

Wir haben auch Versuche angestellt, wie viel Stunden nach der Hautinfektion ohne Wunde verlaufen müssen, um ein anderes Meerschweinchen durch Injektion des Herzblutes erkranken zu lassen. Es wurde gefunden, dass die Uebertragung regelmässig nach 72 Stunden, manchmal schon nach 20 Stunden, einmal sogar nach 5 Stunden nach der Hautinfektion erfolgt war.

b. Versuche über die orale Infektion. Zur Infektion per os wurden 15 Meerschweinchen benutzt. Die Fütterung von 2 ccm Leberemulsion (Spirochaetengehalt gleich wie bei der Hautinfektion) ergab in 5 unter 7 Fällen, die Fütterung mit 10 g spirochaetenhaltiger Leber ergab in 2 Fällen positive Resultate. Die ersteren starben am 9.-12. Tage, die letzteren am 10. Tage an Ikterus und Blutung. Die Fütterung 10 Min. nach der Zufuhr von 1 ccm 1% Natriumbicarbonatlösung ergab in 4 Fällen negative Resultate, ebenso Sondenfütterung von Leberemulsion in zwei Fällen. Die Fütterung geschah dadurch dass man einen Assistent das Meerschweinchen in der Rückenlage halten liess und die Leberemulsion auf die Schnauze tropfenweise träufelte. Das Meerschweinchen schluckt die Flüssigkeit gern. Die rektale Einführung der spirochaetenhaltigen Leberemulsion war in allen 3 Fällen von positivem Erfolge begleitet. Aus diesem Versuche ergibt sich, dass unsere Spirochaete per os durch die Schleimhaut des Verdauungstraktus in den Körper eindringen.

2. Die Eindringungspforte der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae beim Menschen. Wir haben 55 Krankengeschichten von Weilscher Krankheit in unserer Klinik durchgelesen, um zu sehen, ob man auf Grund der experimentell festgestellten Tatsachen auch die Infektionspforte beim Menschen feststellen könne. Wir fanden 2 Fälle, die sicher für die Infektion durch die Haut sprechen. Ausserdem fanden wir 3 Fälle ausserhalb der Klinik, die für die Hautinfektion sprechen. Bei allen diesen Fällen leitete die Anschwelluung der Femoraldrüsen die Krankheit ein, und alle diese Kranken hatten 5 bis 7 Tage vorher im Flusse oder in stagniertem Wasser oder im Wasserfelde gearbeitet und sich dabei eine Wunde zugezogen. Die Femoraldrüsen des verletzten Beins waren stärker angeschwollen und schmerzhafter auf Druck. Man kommt ungezwungen zu dem Schlusse, dass die Spiro-

chaeten von der verletzten Stelle in den Körper eingedrungen sind. Auf diese Weise konnten wir die Inkubaktionszeit dieser Krankheit, die bis jetzt unbekannt war, feststellen. Sie beträgt 5 bis 7 Tage, selten 13 Tage (1 Fall 5 Tage, 1 Fall 5–6 Tage, 1 Fall 6 Tage, 1 Fall 7 Tage, 1 Fall 13 Tage). Obgleich man in der hiesigen Klinik die Fälle, bei welchen eine Hautinfektion angenommen werden muss, nicht häufig antrifft, sind sie in den Kohlenminen überaus häufig. Durch Untersuchung der Kranken in den Kohlenminen haben wir festgestellt, dass die Krankheitsfälle in den feuchten Minen viel zahlreicher vorkommen, und dass sich die Arbeiter, welche an feuchten Stellen oder im stagnierten Wasser arbeiten müssen, hauptsächlich diese Krankheit zuziehen, und dass die Arbeiter, welche ausserhalb der Mine arbeiten, nur selten diese Krankheit bekommen. Es gibt manchmal ein bestimmtes verseuchtes Lokal in einer Mine. Solche Stellen sind gewöhnlich sehr aufgeweicht. Die Arbeiter in den Kohlenminen bekommen beim Arbeiten oft Verletzungen an den Füssen oder Erosionen durch die Sandalen, wodurch sie der Infektion leichter ausgesetzt sind. Ausserdem müssen die Fälle, welche nach dem Arbeiten im Wasserfelde oder nach dem Schwimmen im Flusse oder nach Verletzungen die Krankheit bekommen, als Hautinfektion gedeutet werden. Kurz, die Spirochaeten leben wohl hauptsächlich in stagniertem Wasser und in feuchter Erde und dringen gelegentlich durch die Haut in den Menschenkörper ein, um dann die Krankheit zu verursachen. Für unsere Ansicht sprechen auch die Ergebnisse unseres Vorgehens gegen die Epidemie in zwei Kohlenbergwerken. Wir konnten durch die Beseitigung des stagnierten Wassers und das Trocknen des Bodens eine ausgebrochene Epidemie zweimal coupieren. Darüber soll in dem Kapitel „die Prophylaxis" die Rede sein. Dass die Ratte als Verbreiter des Erregers in den Kohlenminen einen grossen Einfluss hat, wird in einem besonderen Kapitel besprochen werden. Wir hielten in einer Kohlenmine 4 Meerschweinchen mit rasierter und skarifizierter Haut 1 Stunde lang in stagniertem Wasser eingetaucht. Aber die Versuche waren ohne Erfolg.

Es gibt auch Fälle, wo die Infektion von dem Verdauungstraktus aus erfolgt sein muss. Dafür spricht das Vorkommen von zwei oder drei Erkrankungsfällen innerhalb eines oder zweier Tage in ein und derselben Familie. Wir selbst haben vier solche Beispiele gesehen. Ausserdem gibt es mehrere Fälle, bei denen man nicht gut Hautinfektion annehmen kann. Sie kommen besonders in der Stadt vor.

Auf dem Lande wiegt die Hautinfektion vor.

Kurz, die Infektion durch die Spirochaeta erfolgt beim Menschen in vollkommener Uebereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen durch die Haut oder vom Verdauungstraktus aus, und diese Infektion hat sehr nahe Beziehungen zum Wasser und Boden. Die Beziehung zur Ratte werden wir im nächsten Kapitel besprechen.

Infektionsweise. Obgleich die Infektion durch die Haut geschieht, sind Mücken, Flöhe, Blutegel doch keine Ueberträger. Man kommt zu diesem Schluss auf Grund der Tatsache, dass fast niemals direkte Uebertragung vom Menschen zum Menschen stattfindet, (trotz Verpflegung der 55 Kranken in unserer Klinik ist kein einziger Fall unter dem Pflegepersonale und den Aerzten vorgekommen) und dass wir uns die Krankheit nicht zuzogen, obgleich wir bei der Untersuchung der Kranken in Arbeiterbaracken oft Flohstiche bekommen hatten. Weiter sprechen dafür die Verteilung der Fälle in unserer Stadt und die Jahreszeit des Vorkommens der Krankheit. Die Spirochaeten können im Leib der Mücken nicht lang leben. Sie sterben am 2. oder 3. Tage schon ab. Ebenso im Blutegel konnten wir sie nur bis 72 Stunden nachweisen. Läuse zu untersuchen, hatten wir keine Gelegenheit.

Obgleich die Weilsche Krankheit eine Infektionskrankheit ist, findet doch fast niemals eine direkte Infektion vom Menschen zum Menschen statt. Hierin liegt ein bemerkenswerter Unterschied gegenüber den Infektionskrankheiten wie Recurrens, Gelbfieber und Pest, welche ausgebreitete Epidemien hervorrufen. Die Spirochaeten werden hauptsächlich im Harn des Kranken ausgeschieden, und trotz häufiger Gelegenheit des Beschmutzens der Hände mit dem spirochaetenhaltigen Urine findet doch wohl kaum je eine Infektion statt. Diese Tatsache ist vielleicht auf die geringere Virulenz der im Rekonvaleszenzstadium im Harn ausgeschiedenen Spirochaeten zurückzuführen. Auf Familieninfektion werden wir weiter nicht eingehen.

Veranlassende Momente haben auf den Ausbruch der Krankheit einen grossen Einfluss. Dahin sind körperliche und geistige Ueberanstrengungen, Durchnässung, Schwimmen und Diätfehler zu zählen.

Die Zahl der Krankheitsfälle schwankt je nach dem Jahre, und es kommen ab und zu starke Anhäufungen von Fällen in einer vorher noch nicht infiziert gewesenen Gegend oder in den Kohlenbergwerken

vor. Nach alledem ist diese Krankheit weniger als eine epidemische Krankheit, vielmehr als epidemisch-endemische aufzufassen.

VII. Die Ratte als der Träger der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae und ihre Rolle bei der Infektion der Krankheit beim Menschen.

(Ido, Hōki, Itō und Wani.)

Dass der Boden und das Wasser, besonders stagnierendes, nahe Beziehungen zur Infektion haben, wurde im vorigen Kapitel hervorgehoben. Aber wo die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae ausserhalb des Menschenkörpers ihr Dasein fristen und ihre Gattung erhalten, bis sie wieder den Menschenkörper angreifen, was für die Prophylaxis eine äusserst wichtige Frage ist, war uns lange Zeit eine Frage. Zu unserem Erstaunen haben wir in der Ratte einen Träger der vollvirulenten Keime gefunden.

Prof. Miyashima teilte im Frühling 1916 auf der Jahressitzung des „Kitasato-Instituts" mit, dass er in der Niere der Feldmaus (Microtus montebelli) der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae sehr ähnliche Spirochaeten, welche beim Meerschweinchen Fieber und Blutungen und sogar noch nach einigen Generationen auch einen Ikterus hervorrufen können, gefunden habe. Da das Immunserum von Spirochaeta ictero-haemorrhagiae leicht diese Spirochaeten töten und auflösen kann, hielt er diese Spirochaeta und die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae höchst wahrscheinlich für ein und dieselbe Art. Aus den klinischen Beobachtungen haben wir schon die Beziehungen der Infektion beim Menschen zur Ratte vermutet. Koch und Köchin, welche sich in der Küche, wo sich die Ratten viel aufhalten, zu beschäftigen haben, erkranken sehr häufig an Weilscher Krankheit. Dazu beobachteten wir im Jahre 1915 zwei Fälle, welche typische Weilsche Krankheit bekommen hatten, nachdem sie von den Ratten gebissen worden waren. Der eine Fall erkrankte am 7ten, der andere am 9ten Tag nach dem Rattenbiss. Diese Tatsache liess uns vermuten, dass die Ratte (Epymis alexandrinus und Epymis norvegicus) bei der Infektion eine wichtige Rolle spielen müsse. Von dieser Vermutung ausgehend sammelten wir die Haus- und Dachratten der Stadt Fukuoka und die anderer Orte und suchten vorsichtig nach Spirochaeten.

Die Ratten, welche wir hauptsächlich untersuchten, waren Haus- und Wanderratten (mus alexandrinus und mus decumanus). Wir konnten zu unserem Erstaunen in einem wunderbar grossen Prozentsatz von Ratten in den Nieren die vollvirulente Spirochaeta ictero-haemorrhagiae finden. Und zwar bei mus decumanus in 40,2% (untersuchte Zahl 149), bei mus alexandrinus in 0,8% (untersuchte Zahl 24). Die Bestimmung der Arten der von uns gefangenen Ratten hat Herr Namiye, Assistent am zoologischen Institut der kaiserlichen Universität zu Tokyo, gütigst für uns ausgeführt, wofür wir ihm unseren besten Dank aussprechen. Durch die morphologischen Untersuchungen und spezifische Differenzierung mit den Immunseren konnten wir feststellen, dass die von uns in der Niere der Haus- und Wanderratten gefundenen Spirochaeten mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae identisch sind.

Von den Feldmäusen konnten wir nur 6 Exemplare, welche wir durch Herrn Dr. Miyagawas Güte bekommen konnten, untersuchen. Wir konnten nur in einem Falle durch die intraperitoneale Injektion der Nierenemulsion der Feldmaus beim Meerschweinchen Ikterus und Blutung hervorrufen und in der Leber desselben reichliche Spirochaeta ictero-haemorrhagiae finden, während wir in den frischen Präparaten von Nieren der Feldmaus mittelst Dunkelfeldbeleuchtung keine Spirochaeta fanden. Bei weiteren 5 Fällen konnten wir weder durch die Dunkelfeldbeleuchtung noch durch die intraperitoneale Injektion der Nierenemulsion die Spirochaeta nachweisen.

Methodik der Untersuchungen: Da wir in unserer Klinik 2 Fälle, welche nach dem Rattenbiss an der typischen Weilschen Krankheit erkrankten, beobachteten, liessen wir zuerst die Ratte das Meerschweinchen in die hintere Pfote beissen. Wir töteten dann diese Ratten und suchten nach den Spirochaeten im Blute, in der Leber und den Nieren mittelst Dunkelfeldbeleuchtung. Wenn wir mittelst der Dunkelfeldbeleuchtung keine Spirochaeta finden konnten, so injizierten wir den Meerschweinchen das Blut, den Harn und die Emulsion der Leber und der Niere intrapritoneal. Dann beobachteten wir, ob die Versuchstiere später Ikterus und Blutung bekamen. Mittelst Dunkelfeldbeleuchtung untersuchten wir gewöhnlich 3 Präparate, und wenn wir da noch keine Spirochaeta finden konnten, so bezeichneten wir das Resultat als negativ.

1. Untersuchungen von Nieren.

Die Zahl der Ratten, welche wir zur Untersuchung der Niere

gebrauchten, betrug 92. Darunter konnten wir bei 26 Fällen (28,3%) mittelst Dunkelfeldbeleuchtung die Spirochaeten in den Nieren nachweisen. Bei 8 von diesen 26 Fällen injizierten wir die Nierenemulsion den Meerschweinchen intraperitoneal. Darunter starben 7 Fälle mit hochgradigem Ikterus und Blutungen am 8.–13. Tage, und in dem Blute und der Leber konnten wir reichliche Spirochaeten nachweisen. Von 59 Fällen, bei welchen wir in den Nieren keine Spirochaeta mittelst Dunkelfeldbeleuchtung finden konnten, stellten wir Nierenemulsion her und injizierten sie in die Peritonealhöhle der Meerschweinchen; 5 Fälle davon starben unter den typischen Symptomen am 8–11ten Tage.

Die Zahl der Spirochaeten, welche wir in den Nieren der Ratten nachweisen konnten, schwankte zwischen 1 Stück in einem Präparate und 15–16 Exemplaren in einem Gesichtsfelde. Zuweilen konnte man auch einen Zopf von Spirochaeten finden. Alle Spirochaeten besassen lebhafte Bewegung.

Die Resultate der Untersuchung der Niere der Ratten.

Die Fälle, aus deren Nieren die Spirochaeten mittelst Dunkelfeldbeleuchtung gefunden wurden.				Die Fälle, in deren Nieren die Spirochaeten durch intraperitoneale Injektion der Nierenemulsion ins Meerschweinchen nachgewiesen wurden.			
Fälle.	Positive Fälle.	Negative Fälle.	Prozentsatz der positiven Fälle.	Fälle.	Positive Fälle.	Negative Fälle.	Prozentsatz der positiven Fälle.
92	26	66	28.3%	59	5	54	8.5%

2. Untersuchungen des Harns der Ratte.

Die Zahl der Ratten, deren Harn wir untersuchen konnten, betrug 71. Darunter konnten wir bei 22 Fällen (31.0%) die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae nachweisen. Es ist besonders hervorzuheben, dass wir im Harn von 19 Fällen, bei welchen wir in der Niere die Spirochaeten nachweisen konnten, ausnahmslos die Spirochaeten fanden. Bei 52 Fällen, bei welchen wir in der Niere mittelst Dunkelfeldbeleuchtung die Spirochaeten nicht nachweisen konnten, konnten wir doch in 3 Fällen die Spirochaeten im Harn finden. Wir injizierten ausserdem die Harnsedimente von 2 Fällen, bei welchen wir weder in der Niere noch im Urin mittelst Dunkelfeldbeleuchtung die Spirochaeten finden konnten, den Meerschweinchen intraperitoneal. Ein Meerschweinchen davon starb mit den typischen Krankheitssymptomen am

17ten Tage. Wir injizierten nun 0,1–0,2 ccm spirochaetenhaltigen Harn von 5 Fällen in die Peritonealhöhle von 5 Meerschweinchen, um zu prüfen, ob die im Harne ausgeschiedenen Spirochaeten von starker Virulenz seien. Die Meerschweinchen starben alle an hochgradigem Ikterus und starken Blutungen nach 8–10 Tagen. Somit haben wir erfahren, dass die im Harn ausgeschiedenen Spirochaeten hoch virulent sind. Die im Harn ausgeschiedenen Spirochaeten befinden sich wie im Harn von Rekonvaleszenten der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica meistens in der Harnnubekula, zum Teil aber in freiem Zustande. Ihre Zahl schwankt sehr. Bald findet man 15–16 Exemplare in einer Nubekula, bald 1–2 Exemplare in einem Präparate. Die in der Nubekula vorhandenen Spirochaeten sind meistens unbeweglich, während die sich ausserhalb der Nubekula befindenen lebhaft bewegen. Zuweilen trifft man Degenerationsformen an.

Die Resultate der Untersuchungen des Harns der Ratten.

	Fälle.	Positive Fälle (durch Impfung).	Negative Fälle.	Prozentsatz der positiven Fälle.
Die Fälle, in deren Harn die Spirochaeten gefunden wurden.	19			
Die Fälle, in deren Harn die Spirochaeten nicht gefunden wurden.	52	3	49	5,8%
Gesamtzahl.	71	22	49	31,0%

3. Untersuchungen des Blutes und der Leber der Ratte.

Wir untersuchten in 64 Fällen, wovon wir in 20 Fällen in der Niere und im Harn die Spirochaeten gefunden hatten, das Blut mittelst Dunkelfeldbeleuchtung auf die Spirochaeten. Wir konnten in keinem Falle Spirochaeten finden. Die intraperitoneale Injektion der Meerschweinchen mit dem Blute von 6 Fällen, bei welchen die Spirochaeten in der Niere gefunden worden, und mit dem Blute von 5 Fällen, deren Spirochaetenbefund in der Niere negativ war, fielen alle negativ aus. Ausserdem führten wir mit der Leberemulsion und dem Inhalt des Dickdarmes ähnliche Versuche aus. Wir untersuchten

die Leber von 62 Ratten, während der Inhalt des Dickdarms nur in 10 Fällen untersucht wurde. Aber alle diese Versuche fielen negativ aus.

4. Bissversuch.

Da wir 2 Fälle typischer Weilschen Krankheit nach dem Rattenbiss beobachteten, schritten wir zu den experimentellen Untersuchungen. Wir liessen die Ratte je ein Meerschweinchen ins Bein beissen, indem wir in den Kasten, in welchem die Ratte sich befand, den Oberschenkel des Meerschweinchens hineinsteckten. Unter 50 Versuchen starb nur ein Meerschweinchen an Ikterus und Blutung am 11ten Tage nach dem Rattenbiss, und wir konnten reichlich die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae im Blute und in der Leber nachweisen. Bei 2 Meerschweinchen wiesen wir im Blute eine andere Art Spirochaeten nach, welche von Prof. Futaki und seinen Schülern und Dr. Ishiwara und seinen Mitarbeitern als der Erreger der Rattenbisskrankheit angesehen werden. Es sei hier nebenbei bemerkt, dass Dr. Kaneko und Dr. Okuda in unserer Klinik durch den Spirochaetenbefund in den Nieren eines an Rattenbisskrankheit gestorbenen Mannes die Ansicht der japanischen Autoren bestätigen konnten. Dazu konnten wir neuerdings durch den Nachweis des spirochaetolytischen und -ziden Antikörpers im Blutserum der Individuen, welche früher Rattenbisskrankheit durchgemacht haben, die obengenannten Spirochaeten als der Erreger der Rattenbisskrankheit unerschütterlich beweisen. In der pathologisch-anatomischen Gesellschaft zu Tokyo im April 1916 teilte Dr. Mizukuchi über die experimentelle Untersuchung der Rattenbisskrankheit eine interessante Tatsache mit. Er liess die Ratten Meerschweinchen beissen. Die gebissenen Meerschweinchen starben später eigentümlicherweise an Ikterus und Blutung, und er fand in der Leber des gestorbenen Meerschweinchens eine Art von Spirochaete, die mikroskopisch nach unserer Ansicht unserer Spirochaeta ictero-haemorrhagiae völlig gleich ist. Dr. Mizukuchi hielt diese Spirochaeta für den Erreger der Rattenbisskrankheit, dem wir nicht beistimmen können. Sie ist höchst wahrscheinlich unsere Spirochaeta ictero-haemorrhagiae. Sie ist wie bei unserer experimentellen Untersuchungen von der Ratte auf das Meerschweinchen übertragen worden.

Auf welche Weise die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae durch den Rattenbiss auf den Menschen oder auf das Meerschweinchen übertragen wird, ist uns noch unklar. Da unsere Spirochaeten weder in der

Mundhöhle noch in dem Blute der Ratte gefunden werden, ist es nicht möglich, dass sie durch Beissen direkt übertragen werden. Man kann vorläufig nur annehmen, dass die Umgebung der Rattenschnauze mit dem reichliche Spirochaeten enthaltenden Harn beschmutzt war und so Gelegenheit zur Infektion von Wunden gab.

Wie wir schon oben erwähnten, sind die in der Niere und im Harn der Ratten gefundenen Spirochaeten ihrer Form und Bewegung nach der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae völlig gleich. Wenn man sie dem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, so geht dieses nach einer gewissen Zeit unter Ikterus und Blutungen (den der experimentellen Erkrankung der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica völlig gleichen Symptomen) zu Grunde. Diese Tatsachen stellen fast sicher fest, dass die in Rede stehenden Spirochaeten die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae (Erreger der Weilschen Krankheit) sind. Aber wir führten dazu noch weitere folgende Kreuzversuche aus, durch welche wir feststellen konnten dass die Rattenspirochaeta und die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae ein und derselben Art sind.

1. Die Versuche zum Nachweise, ob das Immunserum von Spirochaeta ictero-haemorrhagiae die Rattenspirochaeten auflösen und abtöten kann.

Zu diesem Zwecke führten wir die Pfeifferschen Versuche mit einer reichlich Rattenspirochaeten enthaltenden Leberemulsion des durch die Infektion mit Rattenspirochaeten experimentell erkrankten Meerschweinchens und dem Pferdeimmunserum von der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae aus. Die Kontrollversuche stellten wir, wie die Tabelle angibt, an. Die Kontrollversuche wurden mit den Rattenspirochaeten, Spirochaeta ictero-haemorrhagiae und der physiologischen Kochsalzlösung, ein anderer mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae und dem mit dieser immunisierten Pferdeserum ausgeführt.

Die Resultate der Pfeifferschen Versuche, welche mit den Rattenspirochaeten und dem mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae immunisierten Pferdeserum ausgeführt wurden.

Nr.	Fälle	In die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert.					Zahl der Spirochaeten in der Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf des Versuchstiers.	Sektionsbefund.	Spirochaete in der Leber.
		Spirochaete.			Serum.						
		Generation.	Zahl.	Menge.	Art.	Menge.	Nach 30′.	Nach 2 Std.			
1.	P_{219}	$R\frac{1.6}{1}$III (Rattenspir.)	10 Spir. in 1 G.F.	1 ccm	Pferdeimmunserum.	1 ccm	2 Spir. in 1 Präp.	Keine Spir. in 1 Präp. gefunden.	Ueber einen Monat gesund.		
2.	P_{220}	$R\frac{1.6}{1}$III (Rattenspir.)	do.	do.	do.	do.	Keine Spir. in 1 Präp. gefunden.	do.	do.		
		Kontrollversuche.									
3.	P_{217}	$R\frac{1.6}{1}$III (Rattenspir.)	10 Spir. in 1 G.F.	1 ccm	Physiologische NaCl-lös.	1 ccm	3–4 Spir. in 1 G.F., lebhaft.	1–2 Spir. in 1 G.F., lebhaft.	Am 5. Tage an deutlichem Ikterus und Blutung gestorben.	positiv.	reichlich.
4.	P_{218}	Reinkultur d. Spir. ict.-haem.	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.
5.	P_{221}	do.	do.	do.	Pferdeimmunserum.	do.	1 Spir. in 1 Präp., lebhaft.	Keine Spir. in 1 Präp. gefunden.	Ueber 1 Monat gesund.		

N.B. G.F. = Gesichtsfeld. Spir. = Spirochaete. Präp. = Präparat.

Wie die Tabelle zeigt, findet man bei den mit den Rattenspirochaeten und dem Pferdeimmunserum angestellten Hauptversuchen, und bei einem andern mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae und dem Pferdeimmunserum ausgeführten Versuche in der 30 Minuten oder 2 Stunden nach der Injektion entnommenen Peritonealflüssigkeit keine Spirochaeta mehr, während man bei den Kontrollversuchen mit der physiologischen Kochsalzlösung reichliche Spirochaeten findet. Die Versuchstiere 1., 2. und 5. blieben über einen Monat ganz gesund, während die Tiere 3. und 4. an der typischen Erkrankung starben. Durch diese Tatsache konnten wir feststellen, dass das Serum von mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae immunisierten Pferden den Rattenspirochaeten gegenüber eine spirochaetozide und -lytische Wirkung hat.

2. Die Versuche zum Nachweise, ob das Serum der mit den Rattenspirochaeten immunisierten Ziege die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae abtöten und auflösen kann.

Zu diesem Zwecke immunisierten wir einige Ziegen mit der Reinkultur von Rattenspirochaeten oder mit der Rattenspirochaeten enthaltenden Leberemulsion, und wir konnten ziemlich starkes Immunserum bekommen. Wir führten dann die Pfeifferschen Versuche mit diesen Ziegenseren und den Spirochaetae ictero-haemorrhagiae und den Rattenspirochaeten genau in gleicher Versuchsanordnung wie die vorigen Versuche aus.

Die Resultate der Pfeifferschen Versuche, welche mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae und dem mit der aus den Ratten stammenden Spirochaete immunisierten Ziegenserum ausgeführt wurden.

Nr.	Fälle.	In die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert.					Zahl der Spirochaete in der Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf des Versuchstiers.	Sektionsbefund.	Spirochaete in der Leber.
		Spirochaete.			Serum.						
		Generation.	Zahl.	Menge.	Art.	Menge.	Nach 30'.	Nach 2 Std.			
1.	P_{223}	R_1^{30}–IX (Rattenspir.)	10 Spir. in 1 G.F.	1 ccm	Ziegenimmunserum.	1 ccm	Keine Spir. in 2 Präp. gefunden.	Keine Spir. in 2 Präp. gefunden.	Ueber einen Monat gesund.		
2.	P_{224}	B_{682}–CIX (Spir. ict. haem.)	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.		
3.	P_{225}	B_{682}–CIX (Spir. ict. haem.)	do.	do.	do.	do.	1-2 Spir. in 1 Reihe, langsam bewegt.	do.	do.		
Kontrollversuche.											
4.	P_{226}	B_{682}–CIX	10 Spir. in 1 G.F.	1 ccm	Physiologische NaCl-lös.	1 ccm	2-3 Spir. in 1 G.F., lebhaft.	1 Spir. in 1 G.F., lebhaft.	Am 5. Tage an deutlichem Ikterus und Blutung gestorben.	positiv.	reichlich.
5.	P_{229}	R_1^{30}–IX	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.

N.B. G.F. = Gesichtsfeld.
Spir. = Spirochaete.
(Spir. ict. haem. = Spirochaeta ictero-haemorrhagiae.

1 Reihe = von einem Rande des Deckglases nach dem andern durchgesehen, besteht aus ca. 70 Gesichtsfeldern, 1/12 Oelimmersion, Okular 3, Leitz.

Durch diese Versuche konnte man feststellen, dass das Serum der mit den Rattenspirochaeten immunisierten Ziege unsere Spirochaeta ictero-haemorrhagiae leicht abtöten und auflösen kann.

Nach den oben ausgeführten Versuchsreihen können wir mit Recht behaupten, dass die Spirochaeten, welche wir in der Niere der Haus- und Wanderratten gefunden haben, Spirochaeta ictero-haemorrhagiae Inada und Ido sind.

Wir untersuchten ausserdem die Niere von 6 Feldmäusen und injizierten die Nierenemulsion in die Peritonealhöhle der Meerschweinchen. Nur eins dieser Meerschweinchen starb am 25sten Tage unter Ikterus und Blutungen. In diesem Falle war nicht nur die Inkubationszeit zu lang, sondern auch waren die Blutungen unbedeutend. Da wir bis jetzt niemals Stallinfektion der Meerschweinchen beobachtet haben, so schliessen wir, dass die Feldmaus unsere Spirochaeten in den Nieren birgt, so doch nur schwach virulent.

Die Spirochaeten, welche Prof. Miyashima in den Nieren der Feldmäuse fand, scheinen viel schwächere Virulenz als die von uns in den Nieren von Haus- und Wanderratten gefundenen zu haben, was auch mit unserer Beobachtung gut übereinstimmt.

Zusammenfassung: Die obigen Ergebnisse zusammengefasst, konnten wir in 34 (37,0%) unter 92 Fällen in der Niere oder im Harn die Spirochaeten direkt mittelst Dunkelfeldbeleuchtung und indirekt durch Ueberimpfung finden.

Wir konnten durch die Untersuchung von Form, Bewegung und Virulenz und durch die Kreuzversuche mit dem Immunserum feststellen, dass diese Spirochaeta Spirochaeta ictero-haemorrhagiae ist. Im Blute und in der Leber sind die Spirochaeten nicht nachzuweisen. Im Urin der Ratten, deren Nieren die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae enthielten, konnten wir sie ausnahmslos finden.

Der spirochaetenhaltige Harn kann selbst in kleinster Menge (0,1-0,2 ccm) intraperitoneal injiziert die Meerschweinchen infizieren. Selten überträgt die Ratte durch den Biss Spirochaeta ictero-haemorrhagiae auf die Meerschweinchen. Die Ratte ist also zweifellos ein Träger des Erregers der Weilschen Krankheit, und zwar bei mus decumanus zu 40,2% (untersuchte Zahl 149), bei mus alexandrinus zu 0,8% (untersuchte Zahl 24).

Ob es ausser den Ratten (Epymis norvegicus et alexandrinus) und Microtus montebelli noch anderen Träger des Krankheitserregers der Weilschen Krankheit gibt, ist uns noch unklar.

Die Bedeutung der Ratte und der Reaktion des Bodens für die Infektion mit Spirochaeta Ictero-haemorrhagiae.

Es ist sehr eigentümlich, dass unsere Spirochaeten bei den Ratten nur in den Nieren, nicht im Blute und in der Leber sich befinden. Diese eigentümliche Lokalisation unserer Spirochaeten in den Nieren sieht man auch bei den Menschen im Rekonvaleszenzstadium und bei den Meerschweinchen, welche einmal experimentell erkrankt aber durch die Behandlung mit dem Immunserum geheilt worden sind. Wie wir anderswo schon betont haben, bleiben die Spirochaeten mit dem vollkommenen Auftreten des Immunkörpers nur noch in den Nieren zurück, um aber nach langer Zeit schliesslich gänzlich zu verschwinden. Da die von uns untersuchten Ratten trotz der reichlichen Spirochaeten in den Nieren anscheinend sehr gesund waren, so hat man diesen Befund so zu deuten, dass die durch die Haut und per os in den Rattenkörper eingedrungenen Spirochaeten bei den Ratten keine oder ganz geringe krankhafte Erscheinungen hervorrufen und wahrscheinlich nach einer gewissen Zeit in die Nieren gelangen. Wir führen hier unsere experimentellen Untersuchungen über die Mäuse und die weissen Ratten an. Wir injizierten 14 Mäusen 0,5 ccm Blut oder Leberemulsion von experimentell erkrankten Meerschweinchen. 4 Exemplare starben an Ikterus, alle übrigen blieben vollkommen gesund. Dr. Kaneko in unserer Klinik hat die Spirochaeten nur in der Niere gefunden. Unter 4 weissen Ratten starb nur eine an Ikterus. Man fand die Spirochaeten nur in der Niere. Es ist wohl möglich, dass die Ratten viel widerstandsfähiger als die Mäuse und die weissen Ratten sind. Das Verhalten der Spirochaeten in den Ratten ist noch experimentell zu bearbeiten.

Die die Spirochaeten enthaltenden Ratten scheiden immerhin die Spirochaeten überall mit ihrem Harn aus und die Spirochaeten gelangen in den Boden, um auch wieder andere Ratten bei gewissen Gelegenheiten zu infizieren. So ist es sehr wahrscheinlich, dass der Krankheitserreger durch die Ratten sich verbreitet, der Boden und die Ratten einen Circulus bilden und die Spirochaeten sich dauernd erhalten. Der Mensch wird von den Ratten äusserst selten direkt durch Biss infiziert, sondern gewöhnlich indirekt vom Boden und Wasser her. Die mit dem Harn ausgeschiedenen Spirochaeten leben im Boden, ja gedeihen hier sogar und infizieren nun den Menschen. Auf diese Weise können wir sowohl die Epidemie der Weilschen Krankheit in den Kohlen-

bergwerken als auch die Infektion der Bauern auf dem Lande erklären. In den Kohlenminen sind die Ratten überall zu treffen, und die Arbeiter gehen baarfuss. Dasselbe gilt für die Epidemie der Weilschen Krankheit auf dem Schlachtfeld in Europa. Die Ratten in den Schutz- und Laufgräben infizieren die Soldaten. Die Tatsache, dass die Spirochaeten der Feldmäuse von schwächerer Virulenz als die der Haus-und Wanderratten sind, und die Infektion der Bauern auf dem Felde lassen sich nur schwer zusammenreimen. Doch kann anderseits nicht ausgeschlossen werden, dass die Wanderratten auch aufs Feld kommen. Es war uns sehr auffallend, dass Köche und Mägde, die viel in der Küche arbeiten oder die Speisen bereiten, in so hohem Prozentsatz an Spirochaetosis ictero-haemorrhagica leiden. Unter 84 Fällen, welche in unsere Klinik aufgenommen wurden, haben wir 23 Fällen gefunden, deren Geschäft mit den Ratten in Beziehung gebracht werden kann, d.h. 8 Köche, 6 Mägde, 3 Kuchenhändler, 3 „ Kamaboko-fabrikanten," 2 Gemüseverkäufer und 1 Fischhändler. Man konnte schon aus diesen klinischen Betrachtungen die Beziehungen der Ratten zur Weilschen Krankheit vermuten. Man trifft nur selten Fälle, deren Infektionsmodus auf den Rattenbiss zurückzuführen ist. Kurze Auszüge aus den Krankengeschichten seien hier angegeben.

Fall 1. Ein 26 jähriger Rikishamann, am 24. November 1915 in unsere Klinik aufgenommen. Am 11. November wurde er von einer Ratte in die äussere Seite der linken 5ten Zehe gebissen. Die Wunde blutete und war ziemlich schmerzhaft. Sie besserte sich aber nach einigen Tagen, und er fühlte sich ganz wohl. Als er aber am 17. November (am 7ten Tag nach dem Rattenbiss) erwachte, bekam er Unwohlsein, starke allgemeine Mattigkeit, Frösteln und hochgradige Kopf- und Lendenschmerzen, und endlich trat eine typische Spirochaetosis ictero-haemorrhagica auf. Bei diesem Falle betrug die Inkubationszeit 6 Tage.

Fall 2. Ein 25 jähriger Diener aus einem Restaurant, am 9. Juli 1915 aufgenommmen. Er wurde am 24. Juni von einer Ratte an der Spitze des linken Mittel- und Zeigefingers gebissen, so dass es ziemlich stark blutete. Andere Ursache als Rattenbiss waren auszuschliessen. Der Patient bekam ohne nennenswerte Veranlassung am 2. Juli 1 Uhr p.m. plötzlich Frösteln, dann hohes Fieber, heftige Kopf- und Lendenschmerzen und starke allgemeine Mattigkeit, und zuletzt litt er an einer typischen Spirochaetosis ictero-haemorrhagica. In diesem Fall betrug die Inkubationszeit 8 Tage.

Wenn wir nun die Ratten in Bezug auf den Spirochaetengehalt, nach der Gegend, wo sie gefangen wurden, einteilen, so ergibt sich, wie die Tabelle zeigt, Folgendes.

Der Prozentsatz der Spirochaeten enthaltenden Ratten in den verschiedenen Gegenden, wo sie gefangen wurden.

Die Gegend, wo die Ratten gefangen wurden.		Fälle.	Die Fälle, bei welchen die Spirochaeten nachgewiesen wurden.	Prozentsatz der positiven Fälle.	
Stadt Fukuoka und ihre Umgebung		52	22	42,3	
Kohlenminen in der Provinz Fukuoka.	Tagawa ...	9	5	55,5	Unter 22 Fällen 11 Fälle positiv (50%).
	Hondō... ...	8	2	25,0	
	Akaike ...	5	4	80,0	
Naokata (Provinz Fukuoka) ...		3	0	0	
Stadt Ōtsu (Provinz Shiga) ...		6	0	0	
Tsuchiura (Provinz Ibaraki) ...		1	1	100,0	
Mimasaku (Provinz Okayama) ...		6	0	0	
Stadt Tottori (Provinz Tottori)		1	0	0	
Gesamtzahl		92	34	37,0	

Dr. Saito aus unserer Klinik hat bei den Ratten aus Kyoto in 50% die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae in den Nieren oder im Harn gefunden.

Wie die Tabelle zeigt, ist der Prozentsatz des Spirochaetengehaltes der Ratten in den von der Weilschen Krankheit verseuchten Gegenden sehr hoch, während er in den seuchenfreien Gegenden sehr niedrig ist. Man muss aber dabei überlegen, dass die Zahl der untersuchten Ratten aus den seuchenfreien Gegenden sehr gering ist und das die Ursache einer solchen Differenz sein könnte. Prof. Miyashima fand die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae bei in seuchenfreien Gegenden gefangenen Feldmäusen. So ist es sicher, dass die Ratten selbst in einer seuchenfreien Gegend mehr oder weniger die Spirochaeten in den Nieren enthalten und demgemäss mit dem Harn

ausscheiden. Warum die Weilsche Krankheit trotz ziemlich starker Verbreitung der Spirochaeten unter den Ratten in einer gewissen Gegend nicht vorkommt, ist zunächst zu untersuchen. Die im Harn ausgeschiedenen Spirochaeten müssen in dem Boden, bis sie wieder den Menschenkörper erreichen, leben und Virulenz erhalten. Nun sind die Lebensbedingungen der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae mannigfaltig. Dass eine gewisse Feuchtigkeit des Bodens und eine bestimmte äussere Temperatur zur Wucherung der Spirochaeten nötig sind, haben wir schon bei den epidemiologischen Beobachtungen und aus dem Studium der Reinkultur anderswo erwähnt. Die feuchten Kohlenminen sind hauptsächlich verseucht, während die Krankheit in den trockenen Kohlenminen sehr selten vorkommt. Die äussere Temperatur spielt auch bei der Entwicklung der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae eine grosse Rolle. Die optimale Temperatur bei der Kultur liegt zwischen 22° und 25° C. Die Weilsche Krankheit kommt in Japan weniger im heissen Sommer und in der kältesten Zeit des Winters, sondern angehäuft Ende Frühling, Anfang Sommer und besonders im Herbst vor. Dagegen herrscht die Weilsche Krankheit in den Kohlenminen fast gleichmässig das ganze Jahre hindurch. Diese eigentümliche Tatsache ist auf die Gleichmässigkeit der Temperatur in den Kohlenminen zurückzuführen. Ausser der Feuchtigkeit der Erde und der äusseren Temperatur scheint die Reaktion des Bodens für das Leben der Spirochaeten in der Erde eine wichtige Rolle zu spielen.

Dass die Reaktion der Erde zum Gedeihen der Cholerabazillen in naher Beziehung steht, wurde schon von Emmerlich hervorgehoben. Nicht nur Cholerabazillen, sondern auch die anderen Bakterien und Protozoen gedeihen nicht gut im sauren Boden. Unsere Spirochaeten sterben in schwach saurem Nährboden ab. Diese Ueberlegungen liessen uns auch an einen Zussammenhang zwischen dem endemischen Auftreten der Weilschen Krankheit und der Reaktion des Bodens denken. Durch die Güte von Herrn Dr. Takaishi, Mitglied des hiesigen landwirtschaftlichen Institutes, konnten wir die Verteilung der sauren, alkalischen und neutralen Bodenreaktion in Provinz Fukuoka erfahren. Wenn wir die Verbreitung der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica mit der Reaktion des Bodens vergleichen, so ergibt sich die sehr interessante Tatsache, dass diese Krankheit im allgemeinen in der Gegend, deren Boden saure Reaktion zeigt, nicht oder nur selten

vorkommt, während die Gegenden von alkalischer oder neutraler Bodenreaktion verseucht sind. Das Wasser und der Boden in den Kohlenminen zeigen auch verschiedene Reaktion. Alkalische Reaktion zeigen die Erde der Ita-, Hondo-, Nishijinmachikohlenminen und saure die Erde der Miike-, Yamano-, Akaikeminen. In Miike trifft man keinen Fall von Weilscher Krankheit, während in Ita im Verlaufe von zwei und einem halben Jahre über 300 Fälle, in Hondo jährlich über 80–100 Fälle beobachtet werden. Obgleich die Ratten in Akaike zu einem sehr hohen Prozentsatz (80%) die Spiroachaeta ictero-haemorrhagiae enthalten, findet man hier jährlich nur 7–8 Fälle. In der Yamano-grube trifft man jährlich 5-20 Fälle.

Aus alledem geht hervor, dass die Vertilgung der Ratten und Feldmäuse zur Prophylaxis der Weilschen Krankheit hochwichtig ist, und dass die Reaktion des Bodens und des Wassers bei der Entwicklung der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae und gleichzeitig bei der Epidemie der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica eine gewisse Rolle spielt. Wir werden das noch weiter studieren und später noch genaueres darüber mitteilen.

VIII. Die Ausscheidung der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae.

(Ido, Hōki und Itō).

Die experimentelle Erkrankung des Meerschweinchens und die Menschenfälle zeigen ein etwas verschiedenes Verhalten in Bezug auf die Ausscheidung der Spirochaeten im Harn.

1. Die Ausscheidung der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae bei den experimentell erkrankten Meerschweinchen.

a. Untersuchung im Dunkelfelde: Harn, Galle, Faeces und Darminhalt wurden untersucht. Wenn man in 2 Präparaten keine Spirochaeten findet, ist das Resultat als negativ angegeben. In 8 unter 22 Fällen fand man im Harnsedimente äusserst spärliche Spirochaeten, in der Galle in keinem unter 22 Fällen, im Darminhalt und in den Faeces nur in einem unter 20 Fällen.

b. Infektionsversuche mit den Ausscheidungsprodukten: 1 ccm Urin ruft einem anderen Meerschweinchen intra-

peritoneal injiziert in 77% der Fälle eine typische Erkrankung (am 6.–9. Tage) hervor, sogar in den Fällen, wo man mittelst Dunkelfeldbeleuchtung keine Spirochaeten findet. Bestreichen des Darminhaltes auf der Bauchhaut mit Skarifikation rief in 7 unter 9 Fällen typische Erkrankung (am 8.–13. Tage) hervor. Intraperitoneale Injektion der Galle fiel in 2 unter 3 Fällen positiv aus.

2. Die Ausscheidung des Erregers bei den Menschenfällen.

Bei den Menschenfällen hat Dr. Iida aus der II. medizinischen Klinik zuerst in zwei Fällen gefunden, dass die Injektion des Harns in die Peritonealhöhle des Meerschweinchens und das Bestreichen der Bauchhaut des Meerschweinchens mit den Faeces eine typische experimentelle Erkrankung hervorruft. Wir konnten dieses Ergebnis durch viele Beispiele bestätigen und fanden ausserdem ein eigentümliches Verhalten der Ausscheidung des Krankheitserregers im Urin.

a. Untersuchungen im Dunkelfelde: Wir untersuchten in ungefähr 66 Fällen das Sediment von 30–50 ccm Urin vom Krankheitsbeginn an täglich mittelst Dunkelfeldbeleuchtung auf Spirochaeten. 2–3 Präparate wurden durchgesehen. Wenn man keine Spirochaeten darin findet, wird der Befund als negetiv angegeben. Das Verhalten der Ausscheidung der Spirochaeten ist bei Menschenfällen je nach dem Stadium der Krankheit verschieden.

Die beigegebene Tabelle zeigt das Verhalten der Ausscheidung der Spirochaeten im Urin je nach dem Krankheitstage. Bis zum 7ten Tage, also im Fieberstadium, werden die Spirochaeten selten mittelst Dunkelfeldbeleuchtung gefunden. Vom 8ten Tage an, also im Ikterusstadium, kann man die Spirochaeten schon leicht nachweisen. Mit der Zahl der Krankheitstage nimmt die Ausscheidung an Spirochaeten zu, um am 10ten Tag 17,4%, am 13. Tag 52,2% zu erreichen. Der Prozentsatz wird vom 15.–16. Tag an rasch grösser, um am 19.–20. Tag 100% zu erreichen, und dauert in seinem Gipfel bis zum 23.–24. Tag, um danach prozentualiter allmählich abzunehmen. Sehr auffallend ist der Spirochaetenbefund im Urin im Rekonvaleszenzstadium (also nach dem vollkommenen Auftreten des Immunstoffes im Blute). Es werden nämlich reichlich intakte Spirochaeten oder degenerierte Formen allein ausgeschieden. Der Ausscheidung der intakten Spirochaeten folgt gewöhnlich die Ausscheidung der Degenerationsformen. Manchmal geht diese voran und

folgt auch nach. Die reichlichste Ausscheidung der Spirochaeten dauert gewöhnlich 3–6 Tage. Die Ausscheidung der Spirochaete im Harnsedimente ist oft so reichlich, dass die Spirochaeten das ganze Gesichtsfeld verdecken können. Sie lagern hauptsächlich in den Zylindroiden und der Nubekula, selten in den Zylindern. Selten sind sie frei im Urin zu finden. Sie zeigen eine sehr träge peitschende Bewegung, äusserst selten eine lebhafte rotierende Bewegung. Die Ausscheidung der Spirochaeten im Harn sistiert gewöhnlich innerhalb 40 Krankheitstagen, manchmal noch viel später. Wir haben zwei Fälle gesehen, bei welchen die Ausscheidung der Spirochaeten bis zum 43. und 45. Krankheitstage dauerte, und einen anderen Fall mit einer Dauer bis zu 63 Tagen. Ausserdem haben wir noch spärliche Spirochaeten in den Nieren eines am 50. Krankheitstag gestorbenen Falles nachweisen können. Man sieht daraus, dass die Ausscheinung der Spirochaeten im Harne lange Zeit nach der Ausheilung der Krankheit noch anhält.

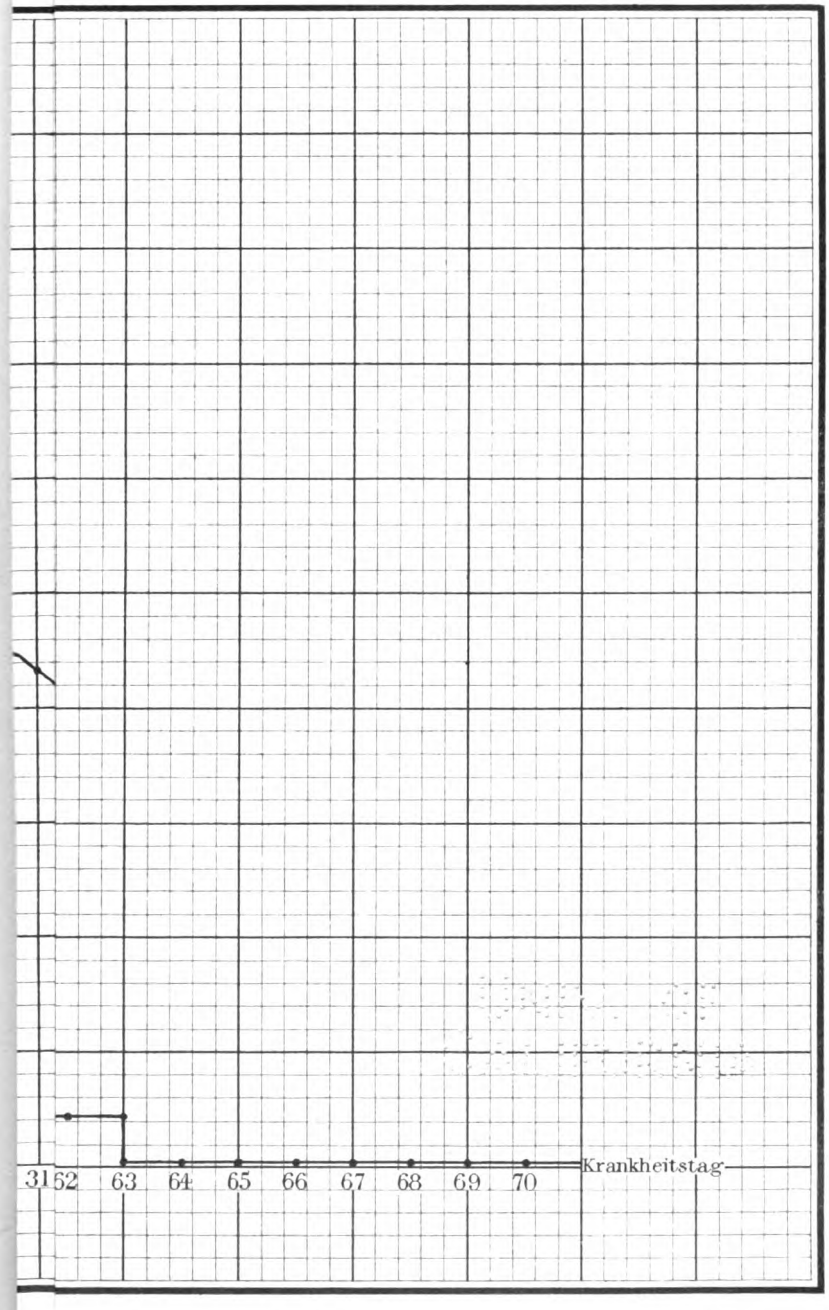
b. Infektionsversuche mit den Ausscheidungsprodukten: Intraperitoneale Injektion der Harnsedimente ergab bis zum 10. Krankheitstag dreimal unter 9 Versuchen bei 5 Fällen, zwischen dem 11. und 20. Krankheitstag fünfmal unter 15 Versuchen bei 4 Fällen positive Resultate. Zwölfmalige Injektionsversuche nach dem 31sten Krankheitstag ergaben vollständig negative Resultate. Es ist erwähnenswert dass der Urin bis zum 10. Tage trotz des äusserst spärlichen Vorkommens der Spirochaeten in 33% infizierbar ist, während der zwischen dem 11. und 20. Tage trotz des ziemlich reichlichen Vorkommens nur in 33% infizierbar ist.

Man kann auch mit den Faeces oder mit blutigem Sputum das Meerschweinchen von der Haut aus infizieren.

3. Die Beziehung der Ausscheiduug des Erregers zu dem Immunkörper im Blute.

Wenn man die Zeitpunkte der reichlichen Ausscheidung der Spirochaeten im Urin und des vollkommenen Auftretens des Immunkörpers im Blute vergleicht, so findet man dass diese beiden ungefähr koinzidieren. Die erstere folgt dem letzteren meistens 2–5 Tage später, bald geht sie voran. Mit anderen Worten fängt die reichliche Ausscheidung der Spirochaeten an, nachdem der Immunkörper im Blute vollkommen entwickelt ist. Beim Meerschweinchen findet keine reichliche Ausscheidung der Spirochaeten im Harn statt. Dieses Ver-

Fäl



halten ist dem der Menschenfälle vor dem ~). Krankheitstag zu vergleichen. Diese Verschiedenheit des Verhaltens der Ausscheidung der Spirochaeten im Harn zwischen der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens und den Menschenfällen ist durch das Auftreten des Immunstoffes im Blute der letzteren zu erklären. Wir konnten diese Ansicht durch das Tierexperiment, was hier nicht weiter erörtert werden soll, stützen.

Beim Menschen entwickelt sich im Verlaufe der Krankheit ein spirochaetolytischer und -zider Antikörper im Blute. Die Spirochaeten im Körper werden mit dem Auftreten des Immunstoffes allmählich aufgelöst. Es bleiben aber die Spirochaeten bis zuletzt und zwar ziemlich lange Zeit nach dem Ueberstehen der Krankheit noch in der Niere, was später bei der Beschreibung der Verteilung der Spirochaeten in der Menschenleiche genau erörtert wird. Dieser Befund steht in innigem Zusammenhang mit der Ausscheidung der Spirochaeten im Harn im Rekonvaleszenzstadium. Wir wissen noch nicht ganz fest, ob die Spirochaeten in den Nieren wuchern und im Urin ausgeschieden werden oder ob die Spirochaeten im Körper mit dem Auftreten des Immunstoffes im Blute nach den Nieren wandern und dort den Körper verlassen. Wir halten die erstere Ansicht für wahrscheinlicher. Unsere Spirochaeten haben die eigentümliche Eigenschaft, gern in Kolloidmassen einzudringen. Ob sie darin einen geeigneten Nährboden finden, wissen wir noch nicht. Die Lagerung der Spirochaeten in den Zylindroiden und den Nubekulen ist vielleicht dadurch zu erklären. Auch die Beobachtung der Kultur im Agar- oder Gelatinenährboden bestätigt diese Eigenschaft.

4. Die Ausscheidung des Immunkörpers im Harn bei den Menschenfällen.

Wir haben 54 Versuche an 29 Fällen angestellt. Die Ausscheidung des Immunkörpers im Harn fängt 10 bis 15 Tage nach dem vollkommenen Erscheinen des Immunkörpers im Blute, also ungefähr vom 27.–30. Tage an. Sie scheint nicht lang zu dauern. Nach 60–80 Tagen wird der Immunkörper schwer nachweisbar. Zur Zeit der Ausscheidung des Immunkörpers im Harn nimmt die Zahl der Spirochaeten sehr ab, um schliesslich zu verschwinden.

IX. Zur Nomenklatur und Klinik der Weilschen Krankheit.

(Inada).

Wir wollen hier auf die genaue Beschreibung der Weilschen Krankheit nicht weiter eingehen, da die Symptomatologie und Epidemiologie dieser Krankheit mit denen der Weilschen Krankheit in Europa fast übereinstimmt. Nur ein paar Worte mögen genügen.

Die Krankheit herrscht in verschiedenen Teilen Japans, besonders auf Kyushu (Fukuokaken, Sagaken usw.), auf Shikoku besonders in Kōchi, wo man diese Krankheit Ōdanyeki nennt, in Chiba und in Toyama. Sie verläuft mit Hyperämie der Conjunctiva bulbi, Fieber, Muskelschmerzen, Ikterus, haemorrhagischer Diathese und Albuminurie. Sie ist schon von alters her bekannt und wurde als Weilsche Krankheit oder fieberhafter Ikterus aufgefasst. Die Gesamtzahl der Kranken beträgt in Japan pro Jahr etwa 3000 bis 4000. Im Januar 1915 entdeckten Inada und Ido den Erreger dieser Krankheit. Sie nannten diese Spirochaete „Spirochaeta ictero-haemorrhagiae japonica". Später liessen sie aber „japonica" weg. Bald darauf untersuchten sie Fälle in Chiba, das etwa 700 Milen von Kyushu entfernt ist und fanden im Blutserum bei 5 unter 6 Patienten, welche diese Krankheit letztes Jahr durchgemacht hatten, eine spirochaetozide und spirochaetolytische Substanz. Später wies Prof. Nagao in Chiba die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae in 2 Fällen nach. Nishida, ein Arzt im Kusunoki-Hospital in Kōchi, ein früherer Schüler Inadas, konstatierte ebenfalls in einem Falle nach der Methode von Inada und Ido Spirochaeta ictero-haemorrhagiae. Somit wurde klargestellt, dass die Fälle der 3 Hauptverseuchungsherde auf ein und denselben Krankheitserreger zurückzuführen sind, womit die Selbständigkeit dieser Krankheit völlig erwiesen wurde. Später wurde die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae in den Fällen in Niigata (Dr. Kobayashi), in Nagaoka (Prof. Sawazaki), Toyama (Prof. Kodama) gefunden. Diese Krankheit ist bei uns je nach der Gegend unter verschiedenen Krankheitsnamen bekannt, wie Weilsche Krankheit, fieberhafter Ikterus, infektiöser Ikterus, Ōdanyeki (die gelbe Seuche). So ist es auch in Europa. „Fieberhafter Ikterus", „Infektiöser Ikterus" sind zu vieldeutig. „Weilsche Krankheit" ist noch besser.

Inada schlug deshalb vor, diese Krankheit als „**Spichaetosis icterohaemorrhagica**“ zu bezeichnen. Dieser Name drückt den Krankheitserreger und zugleich die Hauptsymptome aus und lässt diese Krankheit von anderen mit Fieber verlaufenden Ikterusformen scharf trennen. Man kann dagegen einwenden, dass diese Krankheit in leichten Fällen ohne Ikterus oder ohne Blutungen verläuft und der Name deswegen ungeeignet sei. Aber solche abnorme und leichte Fälle konstatiert man bei jeder Infektionskrankheit, z.B. kann Gelbfieber ohne Ikterus und ohne Blutung verlaufen.

Wir wollen jetzt die Weilsche Krankheit in Japan mit der in Europa vergleichen. Im grossen und ganzen zeigen diese beiden Krankheiten ganz ähnliche Symptome. Nicht nur die Symptome, sondern auch das Epidemiologische zeigt in allen Punkten auffallende Uebereinstimmung. So findet z.B. fast niemals direkte Infektion vom Menschen zum Menschen statt. Weiter herrscht Uebereinstimmung in Bezug auf die Jahreszeit des Vorkommens, das Herrschen der Krankheit in bestimmten Bezirken, Beruf der Kranken usw. Das Fieber, besonders Nachfieber nach unserer Auffassung (nach Weil und Fiedler Rezidiv), ist ganz dasselbe wie in Europa. Ein Unterschied besteht jedoch in Bezug auf die Mortalität, das Verhalten der Milz, die Intensität der Symptome und die Häufigkeit der Komplikationen, wenn man die Beobachtungen von Weil und Fiedler, besonders die von Hecker und Otto zu Grunde legt und sie mit unseren vergleicht. Während die Mortalität bei der europäischen Weilschen Krankheit nur 3–4% beträgt, ist sie bei uns ziemlich hoch, 30,6% in unserer Klinik, 11 bis 25% nach der Statistik in den einzelnen Regierungsbezirken. Bei uns ist die Milz viel seltener palpabel (16,6% in unserer Klinik) als in Europa. Die Neigung zu Blutungen, die Magendarmerscheinungen, die Symptome von Seiten der Zirkulationsorgane sind bei uns stärker ausgeprägt. Die Komplikation (Parotitis und andere Eiterungsprozesse) sind bei uns häufiger anzutreffen. Vielleicht bedingen diese Abweichungen die höhere Mortaltität bei uns. Auf den ersten Blick könnte man glauben, dass man zwei verschiedene Krankheiten vor sich habe. Bei uns verläuft die Weilsche Krankheit auch viel leichter, wenn sie in Kohlenbergwerken epidemisch ausbricht. Wir konnten zweimal einen solchen Ausbruch beobachten, einmal 8 Fälle (unter 30 Arbeitern) innerhalb 24 Tagen, ein anderes Mal 19 Fälle (unter 50 Arbeitern) innerhalb 10 Tagen. Unter diesen Fällen ist kein Todesfall vorgekommen.

Bei solcher Epidemie kommen zahlreiche von uns als atypische Form bezeichnete ganz leichte Fälle, die ohne Ikterus oder ohne Blutung verlaufen, vor. Diese Beobachtung stimmt mit der von Hecker und Otto fast vollstandig überein. Wenn man anderseits die französische Literatur durchliest, so findet man dass die Mortalität ziemlich gross ist, so auch bei den viel citirten Beobachtungen von Jäger. Er fand drei Todesfälle unter 10 Fällen. Neulich gibt Schott 13% Mortalität an. Somit können wir zwischen der Weilschen Krankheit in Europa und in Japan keinen greifbaren Unterschied finden. Diese beiden Krankheiten sind ein und dieselbe Krankheit, zumal da die Spirochaete auch in Europa nachgewiesen wurde.

Mit dem biliösen Typhoid hat unsere Krankheit manche Aehnlichkeit, wie es bei der Weilschen Krankheit schon von verschiedenen Autoren hervorgehoben worden ist. Unsere Krankheit steht, das Verhalten der Milz ausgenommen, dem biliösen Typhoide näher als der europäischen Weilschen Krankheit.

Beziehung der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica zum Icterus catarrhalis. Die typischen Fälle von Spirochaetosis ictero-haemorrhagica sind von dem Icterus catarrhalis sehr leicht zu differenzieren. Nur wenn die Spirochaetosis ohne Blutungen verläuft und dazu die Hyperämie der Conjunctiva bulbi zur Zeit der Untersuchung schon vorüber ist, so ist Gelegenheit zur Verwechselung mit dem Icterus catarrhalis gegeben. Aber man kann hier durch den Nachweis der Spirochaeta im Harn des Rekonvaleszenten oder durch den Nachweis der spirochaetoziden und -lytischen Substanz differenzieren. Klinisch sieht man bei dem katarrhalischen Ikterus niemals eine solche hochgradige Hyperämie der Conjunctiva bulbi und Prostration wie bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica. Bei der Spirochaetosis erlahmen die Beine, und der Kranke kann schon vom ersten oder zweiten Tage an sehr oft nicht mehr aufstehen, was beim katarrhalischen Ikterus fehlt. Wir injizierten das Blut von an katarrhalischem Ikterus Erkrankten mehrmals in die Peritonealhöhle des Meerschweinchens, aber konnten niemals typische Erkrankungen beim Meerschweinchen hervorrufen. Auch suchten wir bei mehreren Fällen vergebens nach der spirochaetoziden und -lytischen Substanz.

1. Einteilung des Krankheitsverlaufes.

Fiedler hat den Verlauf der Weilschen Krankheit in drei Stadien eingeteilt. Zwei bis drei Tage nach dem Krankheitsbeginn als erstes, 3. bis 6. Krankheitstag (Ikterus, Leberanschwellung, Milztumor, Albuminurie, haemorrhagische Diathese usw.) als zweites Stadium, Entfieberungsstadium vom 7. und 8. Krankheitstag als drittes, wozu er noch ein Rekonvaleszenzstadium hinzufügte. Nach unserer Ansicht ist die Einteilung in drei Stadien d.h. erstes oder Fieberstadium, zweites oder Ikterusstadium und Rekonvaleszenzstadium besser begründet. Wie wir unten genau auseinandersetzen werden, hat jedes Stadium etwas Charakteristisches in Bezug auf das Verhalten der Spirochaeten im Blute, des Immunkörpers im Blute, der Ausscheidung der Spirochaten im Harn und der Verteilung der Spirochaeten in den Organen. Das Verhalten der Immunität wird im XI. Kapitel, die Verteilung der Spirochaeten im nächsten Kapitel genau erörtert. Erstes und zweites Stadium dauern ungefähr je eine Woche lang. Das Rekonvaleszenzstadium beginnt von der dritten Woche an. Die Grenze jedes Stadiums ist nicht ganz scharf. Der Ikterus, ein Hauptsymptom des zweiten Stadiums, beginnt schon in der Mitte des ersten Stadiums, um im zweiten Stadium den Gipfelpunkt zu erreichen.

Das erste Stadium oder Fieberstadium.

Das erste Stadium dauert vom Krankheitsbeginn bis zum 6ten–7ten Krankheitstag. Die Hauptsymptome in diesem Stadium sind mit Schüttelfrost oder Frösteln einsetzendes hohes Fieber, Magendarmsymptome, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen bes. Greifschmerzen der Muskeln, hochgradige Hyperämie der Conjunctiva bulbi, Albuminurie usw. In diesem Stadium tritt der Tod sehr selten ein. Dieses Stadium ist durch folgende Punkte charakterisiert.

Die Spirochaeten zirkulieren, wenn auch in sehr spärlicher Anzahl, im peripheren Blute, weswegen das Blut der Kranken in diesem Stadium die Fähigkeit hat, beim Meerschweinchen, wenn intraperitoneal injiziert, eine typische experimentelle Erkrankung hervorzurufen. Die Infektiosität des Blutes nimmt aber mit dem Verlaufe allmählich ab, wie wir anderswo genau erörtert haben.

Bis zum 4ten Krankheitstage sind die Infektionsversuche in 100% positiv, am 5ten Tage zu 91,6%, am 6ten Tage zu 85,7%, am 7ten

Tage zu 50%. Aus diesem Ergebnisse hat man zu schliessen, dass die Spirochaeten mit der Zahl der Krankheitstage allmählich aus dem peripheren Blute verschwinden. Dieses Verschwinden der Spirochaeten ist auf die Wirkung des im Blute auftretenden spirochaetolytischen und -ziden Immunkörpers zurückzuführen. Der Immunkörper tritt aber im ersten Stadium noch nicht in solcher Menge auf, dass man ihn durch den Pfeifferschen Versuch direkt nachweisen kann. Man kann nur indirekt durch die Resultate der Infektionsversuche mit dem Krankenblute auf das geringe Auftreten des Immunkörpers schon am Ende des ersten Stadiums schliessen.

Die Spirochaeten werden in diesem Stadium ebenfalls im Harn ausgeschieden, da die Injektion des Harnsedimentes dem Meerschweinchen eine typische Erkrankung verursacht. Doch ist es selten, dass man die Spirochaeten im Harnsedimente mittelst Dunkelfeldbeleuchtung direkt nachweisen kann.

Die Verteilung der Spirochaeten in den Organen ist der des experimentell erkrankten Meerschweinchen vollkommen gleich. Man findet reichliche Spirochaeten in der Leber. Ueber dieses Verhalten werden Dr. Kaneko und Okuda im nächsten Kapitel Genaueres mitteilen.

Das zweite Stadium oder Ikterusstadium.

Das zweite oder Ikterusstadium erstreckt sich vom 7. order 8. Tage bis zum 12.–13. Tage. Dieses Stadium ist im allgemeinen kürzer als eine Woche. In diesem Stadium nehmen gewöhnlich die Symptome des ersten Stadiums an Intensität ab, und an ihre Stelle treten Ikterus, haemorrhagische Diathese, hochgradige Schwäche, Nervensymptome und Herzschwäche auf. Alle diese Symptome aber fangen an, meistenteils schon in der Mitte oder gegen Ende des Fieberstadiums aufzutreten, um ihren Gipfelpunkt in diesem Stadium zu erreichen. Der tödliche Ausgang kommt hauptsächlich in diesem Stadium und im Anfang des 3. Stadiums vor. Unter 18 Todesfällen fand der Tod bei 16 zwischen dem 8. und 16. Krankheitstag statt. Dieses Stadium ist durch folgende Punkte charakterisiert. . Aeusserst selten kann man Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion des Krankenblutes im zweiten Stadium infizieren. Von den 6 Fällen, welche sich zwischen dem 8. und 13. Krankheitstage befanden, waren die Infektionsversuche nur in einem Falle positiv. Daraus sieht man, dass die Spirochaeten schon aus dem peripheren Blute verschwunden

waren. Es tritt ausserdem in diesem Stadium der Immunkörper in der durch den Pfeifferschen Versuch nachweisbaren Menge im Blute auf. Der Spirochaetenbefund in der Peritonealflüssigkeit der Versuchstiere bei den Pfeifferschen Versuchen zeigt schon einen deutlich erkennbaren Unterschied dem Befunde bei den Kontrollversuchen gegenüber. Man sieht die Spirochaetolyse. Die Versuchstiere sterben aber an typischer Erkrankung 4–5 Tage oder noch später, verglichen mit den Kontrolltieren. Diesen Grad der Entwicklung des Immunkörpers bezeichneten wir als einen unvollkommenen. Wenn der Immunkörper im Blute vollkommen entwickelt ist, so bleiben die Versuchstiere im späteren Verlaufe vollkommen gesund. Wenn man mit dem Blutserum eines Kranken vom ersten Stadium bis zum dritten Stadium die Pfeifferschen Versuche anstellt, so kann man die stetige Zunahme des Immunkörpers sehr gut verfolgen. Die Lebensdauer der Versuchstiere wird im Laufe der Krankheitsstadien länger, und schliesslich erkranken die Tiere mit der vollkommenen Entwicklung des Immunkörpers überhaupt nicht mehr. Aber man trifft manchmal Fälle, bei welchen der Immunkörper am 8ten Krankheitstage schon vollkommen entwickelt ist. Wir haben 2 solche Fälle gesehen.

Im zweiten Stadium kann man die Spirochaeten mittelst Dunkelfeldbeleuchtung leichter im Harn nachweisen, am 10. Krankheitstage in 17,4% der Fälle, dann allmählich im Prozentsatze zunehmend bis zu 52,2%.

Entsprechend der Entwicklung des Immunkörpers verschwinden die Spirochaeten zuerst aus dem Blute, dann aus der Leber. Deswegen zeigt die Verteilung der Spirochaeten in den Organen ein anderes Verhalten als im Fieberstadium.

Das dritte Stadium oder Rekonvaleszenzstadium.

Dieses Stadium beginnt gegen den 13. oder 14. Krankheitstag. Der im zweiten Stadium am intensivsten gewesene Ikterus blasst allmählich in diesem Stadium ab. Die Anämie und die hochgradige Abmagerung werden auffallend. Dieses Stadium ist durch das vollkommene Auftreten des Immunkörpers im Blute, das vollständige Verschwinden der Spirochaeten im Blute, die reichliche Ausscheidung der Spirochaeten im Harn, durch häufiges Auftreten eines neuen hohen Fiebers (Rezidiv nach Weil, Nachfieber nach unserer Bezeichnung) und im späteren Laufe durch die Ausscheidung des Immunkörpers im

Harn charakterisiert. Die Verteilung der Spirochaeten in den Organen ist sehr eigentümlich. Man findet die Spirochaeten in der Leber und in den anderen Organen nicht mehr, wohl aber manchmal im Herzmuskel, konstant in den Nieren.

Der Prozentsatz der Ausscheidung der Spirochaeten im Harn wird allmählich grösser und steht vom 16. bis 23. Tag auf seinem Gipfelpunkt. Man kann am 19. und 20. Krankheitstage in allen Fällen (100%) die ausgeschiedenen Spirochaeten im Harn nachweisen. Vom 25sten Krankheitstage an nimmt der Prozentsatz allmählich ab. Was die Dauer der Ausscheidung der Spirochaeten im Harn betrifft, sistierte die Ausscheidung bei 22 unter 24 Fällen innerhalb 40 Tagen vom Krankheitsbeginn an gerechnet. In einem Falle dauerte sie 42 Tage, in einem anderen 63 Tage. Die Dauer der reichlichsten Ausscheidung erstreckt sich auf 3–6 Tage. Wenn man den Zeitpunkt des Beginns der reichlichen Ausscheidung der Spirochaeten im Harn und des vollkommenen Auftretens des Antikörpers im Blute vergleicht, so geht der erstere dem letzteren 2 bis 5 Tage voran. Hin und wieder folgt er nach. Pathologisch-histologisch findet man die Spirochaeten gegen den 17. oder 18. Tag nur in den Nieren. Die Spirochaeten in anderen Organen verschwinden erst 4–5 Tage später, nachdem der Immunkörper vollkommen im Blute erschienen ist.

2. Die Inkubationszeit.

Die Inkubationszeit beträgt nach unserer Feststellung bei der Hautinfektion 5 bis 7 Tage, selten 13 Tage. Bei der Weilschen Krankheit in Europa haben Hecker und Otto bei der Epidemie in Hildesheim die Inkubationszeit auf mindestens eine Woche geschätzt. Unsere Beobachtung in Japan deckt sich vollkommen mit ihrer Beobachtung. Die Ermittelung der Inkubationszeit aus den Krankengeschichten wurde uns erst ermöglicht, nachdem wir tierexperimentell die Eingangspforte der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae studiert hatten.

3. Zur Pathologie des Nachfiebers.

Das Verhalten des Fiebers im ersten Stadium ist dem der Weilschen Krankheit in Europa vollkommen gleich. In Rekonvaleszenzstadium tritt ziemlich häufig ein erneutes, ziemlich hohes remittierendes Fieber auf, welches Weil und Fiedler als das des „Rezidivs" auffassten. In Europa soll es nach Fiedler in 40% der

Fälle vorkommen. Wir haben es in Japan in 28.2% der Fälle gesehen. Was das Wesen dieses Fiebers anbetrifft, so haben wir eine ganz andere Auffassung davon als Weil und Fiedler. Wir bezeichnen dieses Fieber als „Nachfieber". Die Gründe dazu werden weiter unten erörtert. Das Nachfieber (Rezidiv nach Weil) beginnt am 14.–15. Tag, häufig am 13., selten am 12. oder 16. Krankheitstag. Es kann ein fieberfreies Intervall von 2–10 Tagen zwischen dem Fieber des ersten Stadiums und dem Nachfieber vorhanden sein. Dieses Nachfieber dauert 4 bis 20 Tage. Die Höhe des Fiebers beträgt meistenfalls 38° bis 40°C und ist oft höher als das Fieber des ersten Stadiums. Der Typus ist stark remittierend. Die Körpertemperatur steigt staffelförmig auf, bleibt dann 3–4 Tage auf seinem Höhepunkte und fällt allmählich wieder staffelförmig ab. Das Fieber ist auf seiner Höhe gewöhnlich stark remittierend. Das Nachfieber kommt bei letalem Ausgang nicht vor.

Wie oben angedeutet, können wir uns der Auffassung von Weil und Fiedler nicht anschliessen, die dieses Fieber als das Rezidiv auffassen. Nach unserer Ansicht ist es im eigentlichen Sinne des Wortes kein Rezidiv. Die folgende Gründe sind dafür anzuführen. Erstens haben wir klinisch niemals das Wiederauftreten der Hauptsymptome, wie Hyperämie der Conjunctiva bulbi, Stärkerwerden des Ikterus, haemorrhagische Diathesen, Lymphdrüsenanschwellungen usw. gesehen. Man konstatiert bei den Patienten zu dieser Zeit trotz hohem Fieber nur die gewöhnlichen das Fieber begleitenden Erscheinungen, wie Kopfschmerzen, allgemeine Mattigkeit usw. Trotz des hohen Fiebers gibt es keine Lebensgefahr mehr. Das Fieber des ersten Stadiums begleitet eine hochgradige Leukozytose, während eine Leukozytose beim Nachfieber inkonstant ist. Der Fiebertypus des Nachfiebers ist ganz anders als der im ersten Stadium. Zweitens fallen die Infektionsversuche an den Meerschweinchen immer negativ aus. Man findet keine oder wenige äusserst degenerierte Spirochaeten in den Organen, ausgenommen die Niere. Drittens ist der spirochaetolytische und -zide Immunkörper vollkommen in dem Blute erschienen. Wenn die Spirochaeten mit dem Fieber wieder im Blute erscheinen würden, so könnte man das Fieber als Rezidiv bezeichnen. Man kann somit behaupten, dass das Nachfieber und das Fieber des ersten Stadiums ganz verschiedener Genese sind.

Die Pathogenese des Nachfiebers ist aber noch nicht

klargestellt. Man findet klinisch in den Organen keine besonderen Veränderungen, auch keine Komplikation wie eiternde Prozesse. Das Blut war in 8 Fällen ungeachtet genauer bakteriologischer Untersuchungen vollkommen steril. Wir können demnach in keiner Sekundärinfektion die Ursache des Fiebers finden. Das Auftreten des Nachfiebers koinzidiert zeitlich mit dem Erscheinen des Immunkörpers im Blute und mit der reichlichen Ausscheidung der Spirochaeten im Harn. Man sieht ausserdem bei der Serumbehandlung der experimentell erkrankten Meerschweinchen eine dem Nachfieber sehr ähnliche Kurve, wenn die Meerschweinchen durch Serumbehandlung gerettet werden.

Aus alledem ist das Nachfieber höchstwahrscheinlich als eine Reaktion des immunen Organismus auf die nachträgliche Resorption des Spirochaetentoxins aufzufassen. Es findet eine Spirochaetolyse im ganzen Verlaufe der Weilschen Krankheit selbstverständlich dauernd statt. Aber erst mit dem Auftreten der kompletten Immunität reagiert der Organismus wieder mit dem Fieber. Das Toxin entsteht durch die Auflösung der Spirochaeten in den Organen, vor allem in den Nieren, wo vielleicht eine Wucherung der Spirochaeten im Rekonvaleszenzstadium stattfindet und man dementsprechend reichliche Spirochaeten nachweisen kann. Es ist aber anderseits zu bedenken, dass das Nachfieber nur in 28,2% der Fälle vorkommt, während das Erscheinen des Immunkörpers und die Ausscheidung der Spirochaeten in allen Fällen zu konstatieren sind. Die Pathogenese des Nachfiebers ist noch eingehender zu studieren.

4. Ueber atypische Form der Weilschen Krankheit oder Spirochaetosis ictero-haemorrhagica levissima.

(Ido und Wani).

Man kann die Weilsche Krankheit je nach der Schwere in die leichte, mittelschwere und schwere Form einteilen. Unter den leichten Formen kann man eine leichteste Form unterscheiden. Die Abgrenzung dieser leichtesten Form gegen die leichte ist gar nicht scharf. Da sie aber etwas anders als die gewöhnliche Weilsche Krankheit verläuft und sich von dem Siebentagefieber und dem Pappatacifieber klinisch schwer unterscheiden lässt, ist eine Aufstellung dieser Form wichtig. Wir nannten diese leichteste Form „Atypische Form" oder „Spirochaetosis ictero-haemorrhagica levissima". Sie wird sehr oft mit Influenza oder Paratyphus verwechselt.

Wir möchten daher die Aerzte auf diese Form aufmerksam machen. Sie ist schon von deutschen Autoren beschrieben, aber ist noch nicht genügend betont worden. Zuerst hat Prof. Inada auf diese Form die Aufmersamkeit gelenkt. Die atypische Form kommt auch sporadisch oder bei einer Epidemie mit den mittelschweren und schweren Formen zusammen vor. Im ersteren Falle ist die Diagnose nicht leicht, bei letzterem sehr leicht. Wenn mehrere Fälle in einer Familie auf einmal vorkommen, so finden wir darunter ein oder zwei atypische Fälle. In den Kohlenbergwerken kommt sie nicht selten vor. Unter den von uns in einem Kohlenbergwerk beobachteten 56 Fällen befanden sich 33 atypische Fälle. Bei den Tierexperimenten haben wir auch das Vorkommen einer atypischen Form hervorgehoben. Diese Form entspricht ungefähr der atypischen Form der Menschenfälle.

Dass diese leichteste Form wirklich der Weilschen Krankheit angehört, konnte wegen des Unbekanntseins des Erregers auf ungezwungener Weise nicht bewiesen werden. Die spezifischen diagnostischen Methoden dieser Krankheit können allein diese Frage entscheiden. Dass diese atypische Form wirklich eine Form der Weilschen Krankheit darstellt, wurde durch den Infektionsversuch mit dem Krankenblute oder durch den Nachweis der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae selbst im Urin oder durch den Nachweis des unsere Spirochaete auflösenden und abtötenden Immunkörpers im Blutserum der Rekonvaleszenten von uns zum ersten Mal erwiesen.

Die Symptome dieser atypischen Form sind im Anfang denen der mittelschweren und der schweren Form gleich; nur sind sie viel milder. Vor allem fehlt der Ikterus den ganzen Verlauf hindurch, d.h. das Ikterusstadium fehlt bei ihr. Die Blutungen kommen auch selten vor. Nach der Entfieberung kommt die Bradykardie. Es kommt ab und zu ein Nachfieber vor. Das Rekonvaleszenzstadium ist kurz und die Prognose in allen Fällen günstig. Wir haben niemals einen Todesfall gesehen.

Trotz ganz leichten Verlaufes sind die Infektionsversuche mit dem Blute im Anfangsstadium der Krankheit immer positiv. Auch der Immunkörper entwickelt sich von der dritten Woche an vollkommen. Die Spirochaeten werden im Rekonvaleszenzstadium im Harn ausgeschieden.

X. Die Verteilung des Erregers innerhalb des Menschenkörpers im Früh- und Spätstadium der Krankheit.

(Kaneko und Okuda.)

Unsere Untersuchungsmaterialien bestehen aus im ganzen 43 Sektionsfällen, von den gestorben waren 1 am 5ten, 3 am 6ten, 2 am 7ten, 6 am 8ten, 8 am 9ten, 2 am 10ten, 4 am 11ten, 1 am 12ten, 2 am 13ten, 1 am 14ten, 4 am 16ten, 1 am 17ten, 2 am 18ten, je 1 am 20sten, 27sten, 35sten, 50sten, 55sten und 1 am unbekannten Erkrankungstage. Das Lebensalter der Fälle erstreckt sich vom 2. bis zum 73. Lebensjahre. Dem Geschlechte nach sind es 36 Männer und 7 Weiber. Darunter befinden sich einige besondere Fälle: 5 Fälle zeigten Leberzirrhose, 9 Fälle Mischinfektion mit anderen Mikroorganismen, 19 Fälle wurden mit dem Heilserum in verschiedener Menge, 1 Fall mit Salvarsan behandelt. Bei einigen Fällen sind nur die Hauptorgane untersucht worden. Die untersuchten Organe wurden hauptsächlich in 10% Formalinlösung fixiert und aufbewahrt, nur einige Fälle mit Orthschem Gemisch behandelt. Alle Untersuchungsmaterialien wurden nach der alten Levaditischen Methode versilbert.

1. Die Verteilung der Spirochaeten im allgemeinen.

Da die Verteilung der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae je nach dem Stadium verschieden ist, werden wir den Spirochaetenbefund gesondert besprechen. Die Grenze dieser Stadien ist aber nicht ganz scharf.

Das erste Stadium oder Fieberstadium.

Die Spirochaeten können in diesem Stadium in reichlicher Anzahl nachgewiesen werden. Die Verteilung der Spirochaeten in diesem Stadium ist im allgemeinen wie die bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens. Die Spirochaeten lagern hauptsächlich in der Leber, in den Nieren und in den Nebennieren. Da die Entwicklung des Immunkörpers in vereinzelten Fällen schon am 5. Krankheitstage beginnt, so muss die dichteste Verteilung der Spirochaeten auf die Zeit vor diesem Tage verlegt werden. Aber solche in so frühem Stadium gestorbene Fälle sind uns fast unzugänglich, da den Kranken Gefahr gewöhnlich erst im

zweiten Stadium droht. Unser Fall, der nicht mit Heilserum oder Salvarsan behandelt worden war und im Frühstadium seziert wurde, stammt vom 6ten Krankheitstag. Der Fall wurde von Prof. Dr. Takeya, Chef der II. medizinischen Klinik, uns gütigst zur Verfügung gestellt, worüber wir ihm unseren besten Dank aussprechen. Die Spirochaeten sind in diesem Falle in der Leber ziemlich reichlich vorhanden und zeigen hauptsächlich extrazellulare Lagerung, wie bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens. Aber die Formen der Spirochaeten sind schon in der Mehrzahl stark atrophisch und starr gekrümmt. Die Verteilung der Spirochaeten sind herdweise dicht angesammelt. Innerhalb der Azini sind die Spirochaeten im allgemeinen in der Peripherie dichter zu treffen, während sie in dem Azinuszentrum sehr locker verteilt sind. Im Interstitium sieht man oft eine dichte Ansammlung der Spirochaeten, die Azini umgebend. In diesem Falle zeigte die Leber eine zirrhotische Veränderung. Es ist möglich, dass die oben genannte ungleichmässige Verteilung der Spirochaeten mit der Leberzirrhose einen Zusammenhang hat. Aber eine solche ungleichmässige Verteilung zeigt auch ein am 8ten Tage gestorbener Fall, welchen Dr. Iida demonstrierte und den wir untersuchen konnten. Dasselbe konnten wir auch in den Tierexperimenten bei mit Heilserum- und Salvarsaninjektion behandelten Fällen nachweisen. So ist es jetzt als festgestellt anzusehen, dass die Spirochaeten in der Leber im Azinuszentrum am frühesten und am stärksten zerstört werden. In dem Falle von 6ten Tage müssen diese ungleichmässige Verteilung und die leichte Degeneration der Spirochaeten in der Leber wesentlich auf die Wirkung des Immunkörpers, der an diesem Krankheitstage schon mehr oder weniger entwickelt ist, zurückgeführt werden. Die Spirochaeten in den Nebennieren zeigen in diesem Falle auch eine etwas herdweise Verteilung und befinden sich hauptsächlich in der oberflächlichen Schicht der Rinde.

Am 7ten Krankheitstage werden die Spirochaeten in der Leber fast vollkommen vernichtet, und man kann hier ganz selten degenerierte und nicht degenerierte Spirochaeten finden. Dr. Iida, Assistent der II. medizinischen Klinik, hat einmal eine relativ reichlich Spirochaeten enthaltende Leber eines am 8ten Krankheitstage gestorbenen Falles demonstriert. Wir haben keinen solchen Befund in der Leber am 7ten (2 Fälle), 8ten (5 Fälle) und 9ten Krankheitstage (8 Fälle) gesehen. Man muss die Ursache dieser

Abweichung des Befundes in der individuell verschiedenen Entwicklung des Immunkörpers suchen. Ausserdem müssen verschiedene Momente, wie die Schwere der Krankheit, Komplikation usw. in Betracht gezogen werden. Die Verteilung der Spirochaeten in den Nebennieren am 7ten Krankheitstage ist noch nicht klargestellt, da wir die Nebennieren von einem an diesem Tage Gestorbenen nicht untersuchen konnten. Am 8ten Krankheitstage werden die Spirochaeten in den Nebennieren auch fast vollkommen vernichtet. Die Spirochaeten in den Nieren sind am 6ten und 7ten Krankheitstage ein fast konstanter Befund. Sie sind fast gleichmässig im Interstititium verteilt. In einem Falle vom 7ten Krankheitstage haben wir aber die Spirochaeten in relativ reichlicher Anzahl in den Harnkanälchen gefunden. Die Spirochaeten im Interstitium sind an verschiedenen Stellen gruppiert vorhanden. Ausser der Leber, den Nieren und Nebennieren werden die Spirochaeten im Pankreas, in den Herzmuskeln, in der Wand des Magendarmkanals, in der Prostata, in den Hoden und Nebenhoden, in der Wand der Harnblase, und den Arterien usw. auch mässig reichlich gefunden. Die Milz und die Lymphdrüsen zeigen, wie bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens, eine sehr lockere Verteilung der Spirochaeten. Man muss hier mit grosser Geduld das ganze Präparat durchsuchen, um nur auf einige Spirochaeten zu treffen.

Die oben beschriebene Verteilung der Spirochaeten ist, wie schon betont, im ganzen der in den experimentell erkrankten Meerschweinchenkörper gleich zu stellen. Die Spirochaeten sind aber bei den Menschenfällen lockerer und ungleichmässiger verteilt, und ihre Formen sind mehr oder weniger degeneriert. Diese Unterschiede zwischen den Menschenfällen und den experimentell erkrankten Meerschweinchen sind auf die beginnende Entwicklung des Immunkörpers bei den Menschen zurückzuführen.

Das zweite Stadium oder Ikterusstadium.

Die Mortalität der Kranken ist in diesem Stadium am höchsten, so dass die Sektionsfälle in diesem Stadium unter 43 Fällen 23 betragen. Die Spirochaeten in den inneren Organen sind in diesem Stadium entsprechend der Entwicklung des Immunkörpers schon meistenteils vernichtet worden, wodurch die Verteilung derselben eine ganz andere als im ersten Stadium ist. Die Spirochaeten in der Leber und in den

Nebennieren sind fast vollständig verschwunden, und es sind nur einige meistens degenerierte Restformen zurückgeblieben. Je früher das Stadium, um so leichter kann man die Spirochaeten in diesen Organen finden. Das reichliche Vorkommen von Spirochaeten im Falle von Dr. Iida (8ter Tag) muss als eine Ausnahme hingestellt werden. Andere Organe wie Nieren, Herzmuskeln, Skelettmuskeln, insbesondere Wadenmuskeln und Rectus abdominis, Darmwände, besonders Wurmfortsatz, Dickdarm und Magen, Prostata, Harnblase, Hoden und Nebenhoden, Thymus und Uterusmuskeln usw. lassen in diesem Stadium mehr oder weniger leicht Spirochaeten nachweisen. In den Nieren und Herzmuskeln sind die Spirochaeten am konstantesten und reichlichsten nachzuweisen. Somit hat man beim Suchen nach Spirochaeten in diesem Stadium hauptsächlich auf diese Organe das Augenmerk zu richten. Natürlich sind die Spirochaeten in diesen Organen in diesem Stadium schon spärlich, zuweilen aber doch noch relativ reichlich zu finden. Der Reichtum an Spirochaeten geht der Zahl der Krankheitstage nicht streng parallel. Er ist je nach den Fällen und Organen ziemlich verschieden.

Die Spirochaeten werden in diesem Stadium im allgemeinen mehr in den Zellen (Epithelzellen, Muskelzellen usw.) nachgewiesen. In den Nieren befinden sie sich in den Harnkanälchen. Selten werden sie aber im Interstitium herdweise ziemlich dicht gefunden. Geronnene, homogene oder hyaline Substanzen wie Harnzylinder, hyalin degenerierte Muskelzellen und andere Substanzen enthalten auch häufig diese Spirochaeten.

Das dritte Stadium oder das Rekonvaleszenzstadium.

Die Spirochaeten in den Organen, ausgenommen die Nieren und Herzmuskeln, sind in diesem Stadium schon vollständig vernichtet. In den Nieren sind sie konstant nachzuweisen und zwar hauptsächlich in den Harnkanälchen, häufig dicht gruppiert. Dieser Befund lässt ihre Ausscheidung im Urin leicht erklären. Wir konnten in einem am 55sten Tage gestorbenen Falle noch Spirochaeten in den Harnkanälchen nachweisen. Klinisch konnte man auch in einem Falle die Ausscheidung der Spirochaeten im Urin bis zum 63sten Krankheitstage verfolgen. Bei Tierversuchen konnten wir auch feststellen, dass die durch Injektion von Immunserum und Salvarsan von der experimentellen Erkrankung geheilten Meerschweinchen oft lange Zeit in den Nieren die Spirochaeten beherbergen, und dass die Spirochaeten bei

den experimentellen Erkrankungen der weissen Ratten, Mäuse, Kaninchen und selten auch der Meerschweinchen nur in den Nieren sich befinden. Neulich konnten Dr. Ido, Dr. Hōki, Dr. Itō, Dr. Wani aus unserer Klinik nach genauen Untersuchungen der verschiedenen Organe der Haus- und Wanderratten nur in den Nieren die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae nachweisen. Die Beziehung zwischen diesen Spirochaeten und den Nieren ist sehr merkwürdig. Der Immunkörper kann auf die Spirochaeten in den Harnkanälchen nicht einwirken. Die Spirochaeten werden in diesem Stadium in den Herzmuskeln nur vereinzelt gefunden. Sie zeigen meistens verschiedene degenerierte Formen.

Kurz gefasst, weisen unsere Spirochaeten im Menschenkörper je nach dem Krankheitsstadium d.h. nach dem Grade der Entwicklung des Immunkörpers eine verschiedene Verteilung in den Organen auf. In der Leber und in den Nebennieren verschwinden sie zuerst, in den Muskeln, in der Prostata, dem Thymus, im Wurmfortsatze, Hoden und Nebenhoden usw. bleiben sie ziemlich lange Zeit, in den Nieren sehr lange Zeit zurück. Dieser Modus des Verschwindens der Spirochaeten bedingt eine verschiedene Verteilung der Spirochaeten je nach dem Krankheitsstadium. Nicht nur die Verteilung, sondern auch die Lagerung der Spirochaeten wird je nach dem Krankheitsstadium anders. Im Frühstadium lagern die Spirochaeten hauptsächlich im Interstitium extrazellular, im Spätstadium mit der Entwicklung des Immunkörpers im Blute hauptsächlich intrazellular oder innerhalb der Harnkanälchen.

2. Die Verteilung der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae im Gewebe.

Spirochaetae ictero-haemorrhagiae befinden sich im Frühstadium im Gewebe ausserhalb der Zellen. In den Epithelgeweben werden sie in den Zellen und Zellschläuchen, wie Harnkanälchen und anderen Drüsen nur selten gefunden. Sie lagern hauptsächlich im Interstitium die Zellen und Zellschläuchen dicht umgebend. In den Zellgrenzen werden sie auch häufig nachgewiesen. Diese Lagerung ist für diese Spirochaeten ziemlich charakteristisch und tritt besonders bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens typisch hervor. Bei Menschenfällen, bei welchen sich mehr oder weniger der Immunkörper im Blute entwickelt hat, ist die Verteilung der Spirochaeten etwas anders. Die Spirochaeten sind relativ häufiger in den Zellen

und Zellschläuchen eingeschlossen und zeigen schon eine ungleichmässige Verteilung. Mit dem Krankheitsverlaufe werden sie mehr und mehr innerhalb der Zellen, besonders in den Nieren in den Harnkanälchen gefunden. Unsere Spirochaeten verschwinden zuerst im Interstitium und bleiben in den Zellen und Harnkanälchen lange Zeit eingeschlossen zurück. Diese Erscheinung tritt in der Leber und in den Nebennieren, wo die Spirochaeten schon in früherer Zeit vernichtet werden, nicht deutlich zu Tage, dagegen in den Nieren, worin die Spirochaeten lange Zeit sich befinden, deutlich hervor. Wie wir schon beschrieben haben, bleiben die Spirochaeten in den Harnkanälchen lange Zeit zurück, vermehren sich hier und werden im Urin ausgeschieden.

Das Muskelgewebe, wie Herzmuskeln und Skelettmuskeln, enthält die Spirochaeten relativ lange Zeit. Hier umgeben die Spirochaeten auch die einzelnen Muskelfasern dicht. In den Muskelfasern selbst werden sie selten eingeschlossen gefunden. Man sieht aber im späteren Krankheitsstadium nur in Muskelfasern eingeschlossene Spirochaeten. Wir sahen in einem am 9ten Tage gestorbenen Falle dicht zusammengruppierte, zahlreiche Spirochaeten in hyalin degenerierten Muskelfasern. Es scheint uns, dass unsere Spirochaeten in degenerierte oder zerbröckelte Zellen leichter als in intakte Zellen eindringen können. Bei Epithelzellen und anderen ist dies auch der Fall. Die glatten Muskeln verhalten sich wie die quergestreiften und lassen die Spirochaeten relativ lange Zeit in sich nachweisen. Die Muskelschicht der Prostata, der Harnblase, der Gallenblase, der Gefässwände und der Darmwände usw. ist für das Suchen nach Spirochaeten im zweiten Stadium eine bemerkenswerte Stelle. Ausserdem haben wir einmal zahlreiche Spirochaeten in den Markmuskeln der Nebennieren gesehen, während die Rinde schon von den Spirochaeten frei war. In den glatten Muskeln sind die Spirochaeten dem Verlaufe der Fasern nicht parallel gelagert, sondern mit diesen ziemlich unregelmässig gekreuzt.

Das Nervengewebe lässt die Spirochaeten sehr selten im Interstitium nachweisen. Der Nachweis der Spirochaeten in den eigentlichen Substanzen ist sehr schwer.

Das Bindegewebe enthält reichliche Spirochaeten. Es ist eine Hauptlokalisationsstelle der Spirochaeten. Unsere Spirochaeten erreichen durch die Blutbahn zuerst die Kapillarwände, und von dort aus breiten sie sich ins umgebende Bindegewebe aus. Sie befinden

sich daher im Lumen, den Wänden und dem perivaskulären Bindegewebe der Blutkapillaren in reichlicher Anzahl. Bei Menschenfällen, welche wenigstens 6 Tage alt sind, haben sich die Spirochaeten von den Kapillaren schon etwas entfernt und sind die feinen fibrösen Züge entlang tief in das Parenchym gelangt. Umfangreiches, derbes Bindegewebe zeigt sehr lockere Verteilung der Spirochaeten. Die Spirochaeten liegen hauptsächlich in der Grenzschicht des Bindegewebes zum Parenchym oder in der schmalen interstitiellen Bindegewebsschicht. Die Spirochaeten im Bindegewebe verschwinden relativ frühzeitig. Aber man sieht in derbem Bindegewebe oft vereinzelte Spirochaeten noch lange Zeit. Mit den Lymphbahnen haben unsere Spirochaeten einen gewissen Zusammenhang. Unsere Spirochaeten können durch die Lymphbahn sich ausbreiten; aber bei Sektionsfällen ist es schwer, die Spirochaeten in den Lymphgefässen nachzuweisen.

Die homogenen Substanzen wie Harnzylinder, degenerierte Muskelfasern, Kolloidmasse der Schilddrüse und andere geronnene Masse enthalten die Spirochaeten oft lange Zeit. Unsere Spirochaeten scheinen in solche Substanzen gern einzudringen und von der Einwirkung des Immunkörpers verschont lange Zeit sich aufhalten zu können.

Endlich sei die phagozytäre Erscheinung dieser Spirochaeten kurz berührt. In den Leukozyten, Endothelzellen, Bindegewebszellen werden unsere Spirochaeten im Frühstadium relativ selten gefunden, wie es in den Epithel- und Muskelzellen der Fall ist. Mit dem Krankheitsverlaufe nehmen die in den Phagozyten aufgenommenen Spirochaeten mehr und mehr zu. Diese Erscheinung wurde von uns auch experimentell festgestellt. Wir konnten die phagozytierten Spirochaeten in reichlicher Anzahl feststellen, wenn wir das Heilserum in das erkrankte Meerschweinchen intraperitoneal injizierten. Bei Menschenfällen tritt die phagozytäre Erscheinung nicht so deutlich wie bei den Tierversuchen zu Tage. Dieser Unterschied ist vielleicht dadurch zu erklären, dass die Entwicklung des Immunkörpers beim Menschen allmählich geschieht, während beim Tierversuche eine grosse Menge Immunkörper plötzlich auf einmal dem Körper zugeführt wird. Die in den Phagozyten vorhandenen Spirochaeten zeigen im allgemeinen verschiedene Degenerationsformen. Es scheint uns, als ob die Spirochaeten zuerst degenerierten und dann von den Phagozyten aufgenommen würden. Die nicht degenerierten Spirochaeten werden zuweilen im Krankheitsbeginn in den Phagozyten gefunden. Dabei zeigen diese Phagozyten oft regressive Veränderungen. Aus diesem Befunde kann

man vermuten, dass unsere Spirochaeten in die degenerierten Phagozyten aktiv eindringen und die Degenerationsformen der Spirochaeten von intakten Phagozyten passiv aufgenommen werden.

3. Die Verteilung der Spirochaeten in den einzelnen Organen.

1. Die Leber und die Gellenwege. Bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens zeigt die Leber die dichteste Verteilung der Spirochaeten. Bei den Menschenfällen ist die Verteilung der Spirochaeten sehr locker, und zwar ist in vielen Fällen der Nachweis sehr schwer. Nur in unserem einem Falle vom 6ten Tage und einem Iidaschen Falle vom 8ten Tage haben wir ziemlich reichliche Spirochaeten nachgewiesen. Man zählte an der dichtesten Stelle über 10–20 in einem Gesichtsfelde. Die Spirochaeten in der Leber lagerten bei diesen Fällen gewöhnlich ausserhalb der Leberzellen. Innerhalb der Läppchen liegen sie dicht den feinen fibrösen Zügen an oder zwischen den einzelnen Leberzellen. In unserem Falle waren sie innig mit den stark entwickelten fibrösen Zügen in der Azinusperipherie verbunden. In den Leberzellen und den Sternzellen werden sie, und zwar hauptsächlich degenerierte, relativ selten gefunden. Die Spirochaeten zwischen den Leberzellen sind vielfach gekrümmt und stecken mit den Enden oder den gekrümmten Seiten oft in den Zellen. Zuweilen lagern sie fast geradlinig gestreckt in der Zellgrenze, sich fast der Grenzlinie anpassend. Dabei sieht es aus, als ob die Spirochaeten in den interzellulären Gallenkapillaren lägen. Doch ist der direkte Nachweis der Spirochaeten in den Gallenkapillaren äusserst schwierig, da wir eine Methode, die die Spirochaeten in den Gallenkapillaren zugleich scharf darstellen liesse, noch nicht kennen. Wir haben nur einmal bei einem Falle eine Spirochaete in einer etwas erweiterten Gallenkapillare gefunden. Aber man trifft solche Fälle gewöhnlich nicht an. Wahrscheinlich stehen unsere Spirochaeten in keinem innigen Verhältnis zu den Gallenkapillaren. Mit den Blutkapillaren stehen sie in keinem so innigen Zusammenhang, wie es bei den Meerschweinchenfällen der Fall ist. Im Interstitium der Läppchen d.h. in den mächtigen Glissonschen Scheiden oder Kapseln kann man sie fast niemals nachweisen. Die Spirochaeten werden nur selten dicht um die Azini und die Gallengänge gefunden. Bei letzteren treten sie oft in die Wandepithelien der Gänge ein, aber fast niemals in das Lumen. In der Zone der Leukozyteninfiltration werden sie auch selten gefunden. In der Umgebung der interstitiellen Blutgefässe werden sie ebenfalls

selten, im Lumen fast niemals angetroffen. Die Spirochaten in der Leber werden auch häufig in den degenerierten zerfallenden Zellmassen und den geronnenen homogenen Substanzen gefunden. Die Verteilung der Spirochaeten in der Leber ist im allgemeinen nicht gleichmässig. Darüber haben wir schon oben gesprochen.

Die Spirochaeten in der Leber werden im Krankheitsverlaufe fast vollkommen vernichtet. Die dabei ganz selten gefundenen Spirochaeten sind hauptsächlich degenerierte Formen, und sie sind meistens in den Leber- und Sternzellen eingeschlossen.

Die grossen Gallengänge und die Gallenblase wurden in 5 im zweiten Stadium verstorbenen Fällen untersucht. Die Spirochaeten wurden sehr selten in der subepithelialen fibromuskulären Schicht nachgewiesen.

2. Die Niere. Die Niere zeichnet sich durch mehr oder weniger dichte Verteilung der Spirochaeten durch den ganzen Krankheitsverlauf hindurch. Wir konnten die Spirochaeten in diesem Organe bis zum 55sten Krankheitstage nachweisen. Bei den von Mischinfektion begleiteten und mit Heilserum behandelten Fällen kann man die Spirochaeten hier noch sicher, wenn auch spärlich, nachweisen, während sie in anderen Organen in der Mehrzahl der Fälle fast vermisst werden. Der Nachweis der Spirochaeten in der Niere gelingt also so konstant, dass wir die Spirochaeten in allen untersuchten Fällen dort immer finden konnten. Die Dichtigkeit der Verteilung ist aber nach den Fällen ziemlich verschieden.

Im früheren Krankheitsstadium befinden sich die Spirochaeten hauptsächlich im Interstitium, in der Rinde dichter als in der Marksubstanz. Dabei liegen sie in den fibrösen Zügen, in den Gewebslücken und in den Interstitialzellen. Mit den Blutkapillaren hängen sie hier ziemlich innig zusammen. Sie sind der Tunica propria anliegend dicht um die Harnkanälchen gelagert. In den Epithelien und dem Lumen der Harnkanälchen sind sie nur selten eingeschlossen. Im Laufe der Krankheit werden die Spirochaeten allmählich zum Teil vernichtet. Trotzdem kann man aber im späteren Stadium noch zahlreiche Spirochaeten in den Harnkanälchen nachweisen. Im Rekonvaleszenzstadium können wir sogar zahllose, dicht gruppierte Spirochaeten in den Harnkanälchen nachweisen. Es muss also eine Wucherung der Spirochaeten in den Harnkanälchen stattgefunden haben. Der Befund der Spirochaeten in den

Nieren entspricht dem Krankheitsverlaufe nicht genau. Es sind hier viele Ausnahmen vorhanden. In einem am 8ten Tage gestorbenen, von keiner Komplikation begleiteten Falle wurden die Spirochaeten in sehr spärlicher Anzahl nachgewiesen, während in einem am 10ten Tage gestorbenen Falle äusserst reichliche Spirochaeten sich vorhanden. Bei letzterem Falle ist der Befund der Spirochaeten insofern besonders interessant, als die Spirochaeten stellenweise äusserst dicht gruppiert sind. Die Spirochaeten befinden sich hauptsächlich im Interstitium. An den dichtesten Stellen decken die Spirochaeten das Interstitium vollständig und umgeben die Harnkanälchen dicht. Bei der schwachen Vergrösserung konnte man schon die Gruppe der Spirochaeten als einen schwarzen Punkt oder als ein Fleckchen erkennen. Obgleich dieser am 10ten Tage gestorbene Fall, wie oben erwähnt, die interstitielle Verteilung zeigte, kann man zuweilen in noch früherer Zeit einen Fall treffen, wo die Spirochaeten hauptsächlich in den Harnkanälchen gelegen sind. Solche Abweichungen der Verteilung der Spirochaeten sind wesentlich auf die individuelle Verschiedenheit und die Schwere der Krankheit und zwar auf die Verschiedenheit der Schnelligkeit der Entwicklung des Immunkörpers zurückzuführen.

Die Spirochaeten in den Harnkanälchen liegen in den Taschen der Lumen dicht an den Epithelien. Sie befinden sich in der Detritusmasse oder in den Zylindern und Zylindroiden des Harnkanälchens. Sie werden in den Epithelien relativ selten gefunden, und wenn so befinden sie sich in den Wandepithelien oder in den abgestossenen Epithelien.

Die Spirochaeten in den Harnkanälchen befinden sich relativ häufig in der Grenzzone der Rinden- und Marksubstanzen, die freien hauptsächlich in den gewundenen Harnkanälchen, die in den Zylindern und Zylindroiden eingeschlossenen mehr in den geraden Kanälchen.

In den Glomeruli sind die Spirochaeten niemals gesehen worden. Bei Meerschweinchenfällen sind sie da in sehr spärlicher Anzahl nachzuweisen. So kann man schliessen, dass die in den Harnkanälchen gefundenen Spirochaeten nicht durch die Vermittelung der Glomeruli in das Lumen ausgeschwemmt worden sind. Wir müssen den obenerwähnten Befund so deuten, dass die Spirochaeten im Interstitium in verschiedenen Stadien durch die Kanälchenwand hindurch direkt in das Lumen hineinwandern und hier sehr lange Zeit erhalten bleiben und sich vermehren können.

3. Die Nebenniere. Die Nebenniere zeichnet sich bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens durch eine dichte Verteilung der Spirochaeten, wie die Leber aus. In einem am 6ten Tage gestorbenen Falle sahen wir ziemlich viele Spirochaeten in den Nebennieren. Dabei befanden sie sich häuptsächlich im Interstitium, verbunden mit den interlobulären Fibrillen der oberflächlichen Rindenschicht. In den Rindenzellen und den Schläuchen befanden sie sich selten. Sie zeigten wie in der Leber eine unregelmässige Verteilung. Sie fanden sich hauptsächlich in der subkapsulären Schicht vor. In dem Mark und der tiefen Rindenschicht wurden sie fast nicht angetroffen. Nach dem 8ten Krankheitstage findet man nur vereinzelt degenerierte Restformen. Diese Restformen lagern in den Rindenzellen und in den Interstitialzellen. Ganz selten werden sie auch extrazellular u.z. zwischen den Rindenzellen und im Interstitium gefunden. In einem am 8ten Tage verstorbenen Falle konnten wir eine ziemlich grosse Anzahl von gut erhaltenen Spirochaeten in den Markmuskeln nachweisen.

4. Die Milz, die Lymphdrüse und das Knochenmark. Die blutbildenden Organe zeigen von Anfang an eine sehr lockere Verteilung der Spirochaeten. In der Milz befinden sich die Spirochaeten in relativ frühem Stadium im Pulpa-, Balken- und Kapselgewebe, äusserst selten in den Malpighischen Körperchen. Bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens war es auch sehr schwer, die Spirochaeten in den Malpighischen Körperchen besonders im Zentrum zu finden. Im Pulpagewebe sind die Spirochaeten hauptsächlich in den Gitterfasern und den fibrösen Zügen der Sinus- nnd Gefässwände gelagert. Sie werden auch zwischen den Pulpazellen und in den verschiedenen Phagozyten gefunden. Die phagozytierten Spirochaeten sind meist Degenerationsformen. Die in den Balken und in anderem grossen fibrösen Gewebe sich befindenen Spirochaeten sind dagegen relativ gut erhalten. In der Wand relativ grosser Arterien und in ihrer Umgebung werden die Spirochaeten auch zuweilen gefunden.

Im weiteren Verlaufe werden die Spirochaeten nur vereinzelt in grossen Balken, in der geronnenen Masse und in den Phagozyten nachgewiesen. Diese Spirochaeten zeigen meist Degenerationsformen. Sie sind aber in grossen Balken oft relativ gut erhalten.

Die lokalen angeschwollenen Lymphdrüsen im Krankheitsbeginn lassen uns relativ reichliche Anzahl von Spirochaeten

nachweisen. Dabei werden die Spirochaeten zuerst hauptsächlich in den zuführenden Lymphgefässen und den Lymphsinus, ab und zu auch in ihrer Umgebung nachgewiesen. Mit dem Krankheitsverlaufe, d.h. am zweiten oder dritten Krankheitstage werden sie tief innerhalb des Drüsenparenchyms und zwar hauptsächlich in den fibrösen Geweben gefunden. Die Gefässwände, das Balkengewebe, und das perivaskuläre Gewebe lassen sie auch leicht nachweisen. In den Follikeln werden sie in der peripheren Zone extrazellular gefunden. Die phagozytierten Spirochaeten sind relativ selten. Am 3ten oder 4ten Krankheitstage werden die Spirochaeten im Gefässlumen in ziemlich reichlicher Anzahl gefunden. Nach diesem Befunde ist es klar, dass unsere Spirochaeten durch die Lymphbahn in die lokalen Lymphdrüsen gelangen und allmählich tief in das Parenchym bis zum Blutgefäss eindringen. Dieses Ergebnis wurde auch durch Tierexperimente von uns festgestellt. Nach dem 7ten Tage ist es schon nicht leicht die Spirochaeten in den Lymphdrüsen, nicht einmal in den lokalen angeschwollenen zu finden. Die Mesenterialdrüsen lassen im allgemeinen die Spirochaeten relativ leicht in sich nachweisen. Die Spirochaeten zeigen aber schon verschiedene Degenerationsformen und sind hauptsächlich in die Phagozyten aufgenommen worden. Nur selten zeigen sie sich in den fibrösen Zügen.

Im späteren Krankheitsstadium wird der Nachweis der Spirochaeten in den Drüsen schwerer und schwerer, und nur vereinzelte Restformen werden auch in den Phagozyten und im fibrösen Gewebe nachgewiesen.

Das lymphadenoide Gewebe in den verschiedenen Organen und die Tonsillen verhalten sich in Bezug auf die Verteilung der Spirochaeten im allgemeinen wie die Lymphdrüsen.

Das Knochenmark, besonders das der Tibia, wurde von uns nur in einigen Fällen untersucht. Diese Fälle waren im zweiten Stadium gestorben und liessen keine Spirochaeten nachweisen. Bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens werden die Spirochaeten im Knochenmark ebenso dicht wie im Blute nachgewiesen.

5. Der Verdauungstraktus und das Pankreas. Bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens befinden sich die Spirochaeten in der Darmwand in der subepithelialen Schicht der Mukosa sehr dicht nebeneinander. Bei den Menschenfällen ist die Verteilung der Spirochaeten in der Darmwand am 7ten Tage und im

zweiten Stadium im allgemeinen sehr locker. In der Wand des Wurmfortsatzes, des Dickdarmes und des Magens werden die Spirochaeten aber in diesem Stadium noch in relativ reichlicher Anzahl nachgewiesen. Sie befinden sich ganz zerstreut in der Mukosa, etwas mehr in der Submukosa und in der Muskelschicht. In der Mukosa werden sie in der Tunica propria frei oder in die Phagozyten aufgenommen gefunden. Sie lagern oft dicht der Epithelschicht an. Selten finden sie sich in der Epithelschicht selbst. In der Muskelschicht halten sie sich besonders lange Zeit, zuweilen in reichlicher Anzahl. Im Rekonvaleszenzstadium findet man die Spirochaeten in der Darmwand nicht mehr. Wir konnten in einigen Fällen sehr viele Spirochaeten dicht angehäuft in den Darmkrypten und -lumen finden. Ob es wirklich Spirochaetae ictero-haemorrhagiae waren, konnten wir nicht entscheiden. Sie waren zu dicht gruppiert und zu gut geformt, um sie als Spirochaetae ictero-haemorrhagiae anzusprechen. Ausserdem zeigten sie im Silberpräparate nie granuläres Aussehen. Die Unterscheidung mittelst der Dunkelfeldbeleuchtung ist für die Entscheidung nötig. Da bei Gesunden der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae sehr ähnliche Spirochaeten vorkommen, so ist die Entscheidung in Silberpräparaten unmöglich. Aus der Analogie mit dem Befunde der Spirochaeten in den Nieren geschlossen, ist es leicht denkbar, dass die Spirochaetae ictero-haemorrhagiae in das Darmlumen auswandern können. Die Infektion der Meerschweinchen mit dem Darminhalt fällt zuweilen positiv aus. Bei vereinzelten Fällen kann man sogar im Darmlumen sicher Spirochaeta ictero-haemorrhagiae nachweisen. Diese Spirochaeten sind deutlich granuliert und lagern oft in abgestossenen Epithelien und Detritusmasse.

Die Speiseröhre, die Zunge und die Speicheldrüsen lassen die Spirochaeten in vereinzelter Anzahl nachweisen. In der Regel lagern die Spirochaeten im frühen Stadium im Interstitium, im späten Stadium in den Zellen.

Das Pankreas weist am 6ten bis 7ten Krankheitstage ziemlich zahlreiche Spirochaeten auf. An der dichtesten Stelle zählt man einige Exemplare in einem Gesichtsfelde. Die Spirochaeten lagern hauptsächlich im Interstitium, dicht um den Drüsenkörper und das Ausführungskanälchen. In den Drüsenlumen und in den Epithelzellen befinden sie sich nur selten. Im späten Stadium können wir nur vereinzelte Degenerationsformen innerhalb und selten ausserhalb der Drüsenzellen nachweisen.

6. Die Respirationsorgane, die Schilddrüse und der Thymus. In der Lunge sind die Spirochaeten sehr locker verteilt. Am 6ten Krankheitstage findet man nur vereinzelte Spirochaeten hauptsächlich in den Alveolen, worin sie in den abgestossenen Epithelien, im Blute und Blutgerinnsel eingeschlossen sind. Im späteren Stadium ist der Nachweis der Spirochaeten in vielen Fällen fast unmöglich. Man trifft ganz selten die Degenerationsformen in Alveolenepithelien und geronnenen Massen.

In der Luftröhre befanden sich die Spirochaeten in einem am siebenten Tage gestorbenen Falle in ziemlich reichlicher Anzahl im Interstitium. In einem anderen am achten Tage gestorbenen Falle wurden sie schon ganz zerstreut gefunden.

Die Schilddrüse liess in einem am 6ten Tage gestorbenen Falle vereinzelte Spirochaeten im Interstitium und in der Kapsel nachweisen. Im späteren Stadium werden die Spirochaeten nur selten in der Kolloidmasse gefunden.

Die Thymusdrüse, deren 2 untersucht wurden, zeigte relativ dichte Verteilung der Spirochaeten. In einem am 10ten Tage gestorbenen Falle wurden die Spirochaeten in Kapsel und Septumgewebe ziemlich reichlich gefunden. Dabei waren sie auch in den Thymuszellen eingeschlossen. Ein anderer Fall war ein mit Heilserum behandelter und am zwölften Tage gestorbener Fall. In diesem Falle konnten wir auch relativ reichliche Spirochaeten nachweisen. Es waren aber hauptsächlich Degenerationsformen und in und ausser den Thymuszellen gelagert.

7. Das Zirkulationsorgan. Beim Suchen nach Spirochaeten hat man bei den Menschenfällen auf das Herz besonders das Augenmerk zu richten. Hier werden die Spirochaeten viel zahlreicher als bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens nachgewiesen. Am siebenten Krankheitstage und im ganzen zweiten Stadium werden die Spirochaeten mehr oder weniger in reichlicher Anzahl gefunden. Wenn reichlich, so kann man einige Exemplare in einem Gesichtsfelde zählen. Sie werden in früher Zeit im Epi- und Endokardium, am konstantesten in der Muskelschicht gefunden. Sie lagern in früherer Zeit im Interstitium, in späterer Zeit in den Muskelzellen. Im Interstitium befinden sie sich in Perimysium, die Muskelzellen dicht umgebend, in der Umgebung der Kapillaren, im geronnenen Blute der Venen und in den Phagozyten. Die in den Zellen eingeschlossenen Spirochaeten sind

in der Peripherie und im Zentrum der Muskelzellen, unabhängig von den Streifen vorhanden. Sie werden im allgemeinen im rechten Herzabschnitte etwas reichlicher als im linken nachgewiesen. Die sino-aurikuläre Gegend zeigt auch dichte Verteilung der Spirochaeten.

Im Rekonvaleszenzstadium kann man noch vereinzelte Spirochaeten im Herzen nachweisen. Das sind aber hauptsächlich Degenerationsformen.

In der Wand der Arterien, wie Aorta, Karotiden, Brachialis und Radialis etc. befinden sich die Spirochaeten im zweiten Stadium relativ konstant. Die Spirochaeten werden dabei hauptsächlich in der Media, selten in der Adventitia nachgewiesen. Ihre Verteilung ist sehr locker. Im Lumen der A. brachialis haben wir einmal in einem am neunten Tage gestorbenen Falle nur ein Exemplar gesehen. Diese Spirochaete war im Blutgerinnsel nahe der Wand gelegen.

8. Die Skelettmuskeln und die Haut. Die Skelettmuskeln zeigen am 7ten Tage und im zweiten Stadium auch relativ dichte Verteilung der Spirochaeten. Die Spirochaeten werden besonders im Wadenmuskel und Rectus abdominis, wo die histologische Veränderung am stärksten entwickelt ist, in reichlicher Anzahl nachgewiesen. In einem am neunten Tage gestorbenen Falle haben wir einige Exemplare in einem Gesichtsfelde gesehen. Die Spirochaeten lagern in den Muskeln in der Regel im Interstitium und zwar im Perimysium und umgeben die Muskelfasern dicht. Nur einmal fanden wir sehr dicht gruppierte Spirochaeten in hyalin degenerierten Muskelfasern.

Im späteren Stadium werden die Spirochaeten ganz selten in den Muskelfasern gefunden.

Die äussere Haut lässt die Spirochaeten sehr schwer nachweisen. Wir konnten nur in zwei unter vier untersuchten Fällen, in einem Falle zwischen den Stachelzellen, im anderen Falle im Coriumgewebe nur einige Spirochaeten nachweisen. In den Schweiss- und Talgdrüsenlumen sahen wir sie niemals.

9. Das Nervensystem. Im früheren Stadium z.B. am 6ten Krankheitstage konnten wir die Spirochaeten noch im Interstitium und den Meningen des Rückenmarkes finden. Ausserdem wurden sie in ganz vereinzelten Fällen im Interstitium des zentralen und peripheren Nervensystems nachgewiesen. Im eigentlichen Nervengewebe, der grauen oder weissen Substanz des Hirns und des Rückenmarkes,

konnten wir nur einige Male Degenerationsformen nachweisen. Einmal konnten wir diese sogar in den Gliazellen nachweisen.

10. Die Harnblase und das Genitalorgan. An der Harnblase kann man am siebenten Krankheitstage und im zweiten Stadium oft eine ziemlich grosse Anzahl von Spirochaeten hauptsächlich in der Muskelschicht nachweisen.

In den Hoden und Nebenhoden sieht man die wohlerhaltenen Spirochaeten am sechsten-siebenten Tage und im zweiten Stadium im fibro-muskulären Gewebe häufig, in den Kanälchen selten.

Die Prostata zeigt oft einen merkwürdigen Befund. Am siebenten Tage und im zweiten Stadium kann man hier oft zahlreiche Spirochaeten hauptsächlich im fibro-muskulären Gewebe nachweisen. Zuweilen kann man einige Exemplare in einem Gesichtsfelde zählen.

Die Muskelschicht des Uterus und das fibröse Gewebe der Eierstöcke können auch die Spirochaeten in spärlicher Anzahl aufweisen. Die in der Muskelschicht des Uterus gefundenen Spirochaeten zeigten wohlerhaltene Formen.

4. Einige auf die Verteilung der Spirochaeten einwirkende Momente.

1. Die Schwere der Krankheit. Fälle im gleichen Krankheitsstadium, bei welchen die pathologisch-anatomischen Veränderungen besonders hochgradig sind, zeigen im allgemeinen in den verschiedenen Organen eine dichtere Verteilung der Spirochaeten. Bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens steht die Dichtigkeit der Verteilung der Spirochaeten, wie anderswo schon beschrieben, mit der Krankheitsschwere d.i. mit dem Ikterus und den Blutungen bis zu einem gewissen Grade in Parallel.

2. Mischinfektion und Komplikation. Eitrige oder septische Infektion, welche oft die Weilsche Krankheit begleitet, übt auf die Verteilung der Spirochaeten einen grossen Einfluss aus. Die Spirochaeten in den verschiedenen Organen werden dadurch sehr locker. Oft vermisst man die Spirochaeten in einzelnen Organen. Jedoch in den Nieren und den Herzmuskeln kann man immer Spirochaeten nachweisen.

Die Leberzirrhose, welche bei unseren Fällen am Sektionstisch oft festgestellt wurde, scheint keinen merkwürdigen Einfluss auf die Verteilung der Spirochaeten auszuüben.

3. Die Behandlung mit Heilserum und Salvarsan. Dass das Heilserum und Salvarsan auf die Spirochaeten im Gewebe spirochaetolytisch und -zid einwirken, wird weiter von uns genau beschrieben. An den Sektionsfällen, welche mit dem in unserer Klinik hergestellten Heilserum behandelt worden aber gestorben sind, wurde auch diese Tatsache nachgewiesen. Die Spirochaeten in den Organen sind dabei nur noch sehr spärlich vorhanden, und in der Mehrzahl der Fälle sind sie fast vollständig vernichtet, nur mit Ausnahme der Nieren, worin die Spirochaeten noch lange Zeit zurückbleiben.

5. Die Formen der Spirochaeten im Menschengewebe.

Die Spirochaeten im Menschengewebe zeigen im allgemeinen verschiedene mehr unregelmässige Gestalten, wenn man sie mit denen bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens vergleicht. Hier werden wir kurz nur Folgendes mitteilen.

Die Spirochaeten im Menschengewebe sehen mehr rigid und starr aus. Sie sind im ganzen atrophisch und geschrumpft. Die Dicke ist ungleichmässig. Die Ränder der Spirochaeten sind nicht glatt. Die Windungen sind sehr unregelmässig. Man kann zuweilen viele kleine Windungen sehen. Man sieht oft an einem oder beiden Enden, oder in der Mitte eine zirkumskripte Verdickung. Zuweilen ist eine Körperhälfte ungleichmässig verdickt. Diese zirkumskripte Verdickung kann von der Knospe der Spirochaeten durch die Gestalt leicht unterschieden werden: die letztere ist mehr scharf kuglich, die erstere sehr unregelmässig gestaltet.

Die Spirochaeten können aus grossen, in ungleichmässigen Abständen an einander gereihten Körnern bestehen. Dabei sieht man an einem Ende oft eine grössere kugelförmige Knospe. Diese Formen werden zwar selten, aber über ziemlich verschiedene Organe verteilt gesehen. Sie scheinen durch die Lockerung und Vergrösserung einzelner Granuli der Spirochaeten zu entstehen.

Durch hochgradige Deformation der Spirochaeten entstehen noch verschiedene Stück- oder Bruchformen, wie Stäbchen, Komma oder Bogen, Körner etc. Ein Ende der Spirochaete sieht oft wie aufgelöst aus. Die grössere Knospe kann an einem Ende einer stark geschrumpften Spirochaete sitzen. Diese hochgradig deformierten Spirochaeten wurden oft in den Phagozyten gefunden.

Im Herde, wo die Spirochaeten dicht angesammelt sind, sieht man oft viele kleine, mit Silber intensiv schwarz gefärbte Körner oder Ringe. Die Körner sind ganz kuglich oder unregelmässig gestaltet und zwei- bis fünffach so dick wie die Dicke der Spirochaete. Sie sind freigewordene Knospen oder zerstückelte Spirochaeten, welche durch Einschmelzung wie Körner aussehen. Die Ringe sind kreisrund oder etwas unregelmässig, ebenso zwei- bis fünfmal so gross wie die Dicke der Spirochaete. Sie entstehen in gleicher Weise wie die Körner. Die schon bekannte Ringform der Spirochaete ist gross und ist von den hier beschriebenen zu unterscheiden.

Wir fassen die oben genannten verschiedenen Formen als Degenerationsprodukte auf. Der Immunkörper scheint dabei eine Hauptrolle zu spielen. Ob aber alle diese Formen wirklich Degenerationsformen sind, ist noch weiter zu untersuchen.

XI. Immunität bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica.

(Hōki und Itō.)

Die Tatsache, dass das Serum des Rekonvaleszenten und des Individuums, das einmal die Krankheit durchgemacht hat, eine unsere Spirochaete auflösende und tötende Substanz enthält, wurde von Inada und Ido schon Ende 1914 entdeckt, und diese Tatsache war ihnen für die Entdeckung des Krankheitserregers ein wertvoller Fingerzeig. Wir studierten besonders die Frage, wann dieser Immunkörper im Verlaufe der Krankheit im Blute erscheint und wie lange diese Immunität dauert.

Zum Nachweis des Immunkörpers wird der Pfeiffersche Versuch benutzt. Man injiziert je 1 ccm einer 10 bis 15 Spirochaeten in einem Gesichtsfeld (1/12 Oelimmersion und Okular 3 Leitz) enthaltenden Leberemulsion und das zu prüfende Serum in die Peritonealhöhle des Meerschweinchens, worauf die Peritonealflüssigkeit mittelst Dunkelfeldbeleuchtung einmal nach einer halben und dann nach zwei Stunden untersucht wird. Inaktiviertes Serum kann auch dabei verwendet werden. Zur Kontrolle ist das Serum von Gesunden oder physiologische Kochsalzlösung statt des zu prüfenden Serums zu verwenden. Wenn genügend Immunkörper im Blutserum vorhanden sind, so verschwinden die Spirochaeten zwischen einer halben bis zwei

Stunden völlig aus der Peritonealflüssigkeit, oder man findet 1–2 unbewegliche degenerierte Exemplare in einem ganzen Präparate, während man beim Kontrolltier nach zwei Stunden noch zahlreiche sich lebhaft bewegende Spirochaeten antrifft. Wenn man ein sich lebhaft bewegendes Exemplar in einem Präparate findet, so reagiert das Meerschweinchen gewöhnlich mit einer typischen Erkrankung. Aus diesem mikroskopischen Befunde kann man ungefähr das Vorhandensein des Immunkörpers bestimmen, besonders wenn dieser genügend vorhanden ist. Am sichersten kann man jedoch aus dem späteren Schicksal des Meerschweinchens das Vorhandensein des Immunkörpers entscheiden. Man beobachtet das Meerschweinchen wenigstens 20 Tage lang und sieht, ob es später Ikterus und Blutung bekommt, weil es zuweilen vorkommt, dass das Meerschweinchen trotz negativem Spirochaetenbefund in der Peritonealflüssigkeit eine typische Erkrankung bekommt. Wenn das Tier im Verlaufe der Beobachtung aus anderen Ursachen stirbt, so untersucht man die Leber auf die Spirochaeten, und falls man keine Spirochaete darin findet, stellt man mit der Leber eine Emulsion her, injiziert sie in ein anderes Meerschweinchen und sieht, ob dieses eine typische Erkrankung bekommt. Die Beobachtung des späteren Schicksals des Meerschweinchens ist auch zur Feststellung der relativen Immunität (d. h. ein ungenügendes Vorhandensein des Immunkörpers im Blute) nötig. Wenn das Serum Immunkörper genügend enthält, so bleibt das Meerschweinchen weiterhin gesund, während das Kotrolltier am 5. bis 7. Tag der typischen Erkrankung erliegt. Wenn das Blutserum den Immunstoff ungenügend enthält, so bekommt das Tier doch schliesslich Ikterus und Blutungen, aber die Inkubationszeit ist im Vergleich zum Kontrolltiere bedeutend länger. Wenn man das Blutserum des Kranken zur Zeit der Entwicklung des Immunkörpers auf seinen Gehalt an Immunkörper täglich untersucht, so wird die Inkubationszeit der Versuchstiere immer länger, und schliesslich mit der Vollentwicklung des Immunkörpers im Serum des Kranken erkrankt das Versuchstier nicht mehr. So kann man unvollkommene und vollkommene Immunität unterscheiden. Wir werden darüber unten in Zusammenhang mit den Krankheitsstadien sprechen.

Wir haben 72 Fälle untersucht. Der Zeitraum der Blutserumentnahme erstreckte sich vom 4. Krankheitstag bis zum 8. Jahre nach Ablauf der Krankheit.

Der Zeitpunkt der Entwicklung des Immunkörpers im Blute der Kranken.

Krankheitstag.	Fälle.	Fälle der vollkommenen Entwicklung.	Fälle der unvollkommenen Entwicklung.	Negative Fälle.
4.	1			1
5.	1			1
6.	3			3
7.	5			5
8.	10	2	2	6
9.	7		3	4
10.	3		1	2
11.	3	1		2
12.	4	3		1
13.—1. Monat.	17	17		

Das Verhalten der Immunität nach dem Ueberstehen der Krankheit.

1. Monat—1. Jahr.	19	19		
1. Jahr—2. Jahr.	1	1		
2. Jahr—3. Jahr.	2	2		
3. Jahr—4. Jahr.	1	1		
5. Jahr—6. Jahr.	2	2		
8. Jahr—9. Jahr.	1	1		

Das Verhalten der Immuntät ist, wie schon im IX. Kapitel betont, je nach dem Stadium verschieden.

1. Das Verhalten im Fieberstadium: Die Zahl der Fälle betrug 10. Man sieht aus der Tabelle, dass der Immunkörper im Blutserum noch nicht in solcher Menge aufgetreten ist, dass man ihn durch den Pfeifferschen Versuch direkt nachweisen kann. Man findet keinen Unterschied in dem Befunde der Peritonealflüssigkeit von Krankenserum und dem Serum der Gesunden. Die zum Versuche benutzten Meerschweinchen sterben an typischer Erkrankung am gleichen Tage oder einen Tag später wie die Kontrolltiere.

Man kann aber aus den Infektionsversuchen mit dem Krankenblute auf das geringe Auftreten des Immunkörpers schon am Ende des ersten Stadiums schliessen. Das Resultat der in unserer Klinik angestellten Infektionsversuche bei 68 Krankheitsfällen sei hier nochmals angegeben:

Tabelle der Infektionsversuche mit dem Blute der Kranken.

Krankheitstag.	Zahl der Krankenfälle.	Negative Fälle der Infektionsversuche.	Positive Fälle der Infektionsversuche.	Prozentsatz der positiven Fälle.
bis 4.	26	0	26	100,0%
5.	12	1	11	91,6%
6.	14	2	12	85,7%
7.	8	4	4	50,0%
8.	4	4	0	0
9.	1	0	1	100,0%
12.	1	1	0	0
18.	1	1	0	0
19.	1	1	0	0

Wie die Tabelle zeigt, bekommen die Meerschweinchen in allen Fällen eine typische experimentelle Erkrankung, wenn das Blut von Kranken, die sich noch innerhalb der anfänglichen 4 Krankheitstage befinden, den Meerschweinchen intraperitoneal injiziert wird. Am 5ten Krankheitstag nimmt schon die Infektiosität des Blutes ab, bei einem Falle unter 12 Fällen fiel der Infektionsversuch negativ (91,6% positiv) aus. Am 6ten Tag waren 85,7%, am 7ten Tag 50% positiv. Aus diesem Ergebnisse hat man zu schliessen, dass die Spirochaeten mit der Zahl der Krankheitstage allmählich aus dem peripheren Blute verschwinden. Dieses Verschwinden der Spirochaeten ist auf die Wirkung des im Blute auftretenden spirochaetolytischen und spirochaetoziden Immunkörpers zurückzuführen. Man kann sich davon überzeugen, dass der Immunkörper, wenn auch noch sehr gering, so doch im frühesten Falle schon am 5ten Krankheitstag im Blute auftreten kann, und dass der Immunkörper schon am 7ten Tag in der Hälfte der Fälle aufgetreten ist. Ebenfalls spricht der Spirochaetenbefund in der Leber bei den Menschenfällen in den meisten Fällen für das Auftreten des Immunkörpers schon am 7ten Tage.

2. Das Verhalten im Ikterusstadium: Es tritt in diesem Stadium der Immunkörper in der durch den Pfeifferschen Versuch nachweisbaren Menge im Blute auf. Der Spirochaetenbefund in der Peritonealflüssigkeit der Versuchstiere bei den Pfeifferschen Versuchen zeigt schon einen deutlichen erkennbaren Unterschied dem Befunde bei den Kontrollversuchen gegenüber. Man sieht die Spirochaetolyse, und die Versuchstiere sterben an typischer Erkrankung nach 4–5 Tagen oder noch später, verglichen mit den Kontrolltieren. Wenn das zum Versuch verwendete Serum des Kranken keinen Immunkörper enthält, so sterben die Versuchstiere am gleichen Tage oder höchstens 1–2 Tage früher oder später den Tieren bei den Kontrollversuchen gegenüber. Es ist äusserst selten, dass man eine Differenz von 3 Tagen antrifft. Die Differenz von 4 Tagen ist also als unterste Grenze der unvollkommenen Immunität anzusehen. Daraus schliessen wir, dass das zum Versuch benutzte Serum eine gewisse Menge Immunkörper enthält, wenn die Versuchstiere den Kontrolltieren gegenüber 4 oder mehrere Tage später sterben. Diesen Grad der Entwicklung des Immunkörpers bezeichneten wir als einen unvollkommenen.

Aber man trifft manchmal Fälle, bei welchen der Immunkörper

am 8ten Krankheitstag schon vollkommen entwickelt ist. Wir haben 2 solche Fälle gesehen.

3. Das Verhalten im Rekonvaleszenzstadium: Nach dem 13.–15. Tage ist der Immunkörper vollkommen im Blute erschienen.

Aus den obengenannten Versuchen kann man schliessen, dass der Immunkörper vom 8. Tag an unvollkommen, vom 13.–15. Krankheitstag an vollkommen, selten schon am 8. Tag vollkommen auftritt. Der Zeitpunkt der Vollentwicklung des Immunkörpers scheint bei einigen Individuen etwas früher stattzufinden.

Die Dauer der Immunität. Die durch das Ueberstehen der Krankheit einmal erworbene Immunität scheint sehr lange anzuhalten. Wir untersuchten 23 Fälle. Darunter befinden sich 7 Fälle über 1 Jahr, 3 Fälle über 5 Jahre nach Ablauf der Krankheit. Sie alle weisen positive Ergebnisse auf. Ja wir konnten sogar Immunkörper in einem vor 8 Jahren erkrankten Fall noch sehr deutlich nachweisen. Dieses Ergebnis der Untersuchung stimmt mit unserer klinischen Beobachtung vollkommen überein. Wir haben nie die Erfahrung gemacht, dass jemand zweimal diese Krankheit bekommen hätte.

Die Spezifität des Immunkörpers. Dieser Immunkörper ist spezifisch. Im Blute von Gesunden, bei Icterus catarrhalis und anderen Ikteruskranken trifft man ihn niemals an. 12 Fälle von Gesunden, 11 Fälle von Icterus catarrhalis und 2 Fälle von Ikterus anderer Genese haben wir untersucht. Das Serum von solchen Individuen besitzt gar keine schützende Wirkung gegen die Infektion mit unserer Spirochaete. Es verhält sich einfach wie physiologische Kochsalzlösung. Die Inkubationszeit bei beiden Versuchen ist in den meisten Fällen gleich.

Der Immunkörper übt seine Wirkung auch auf die Spirochaeten im Körper aus. Wenn man Immunstoff enthaltendes Serum einem experimentell erkrankten Meerschweinchen injiziert, so verschwinden zuerst die Spirochaeten aus dem Blute und zwar manchmal schon nach 30 Minuten, dann aus der Leber 8 Stunden nach der Injektion von 1 ccm Rekonvaleszentenserum in das erkrankte Meerschweinchen. Die Spirochaeten in anderen Organen waren noch erhalten, besonders die in den Nieren. Tierexperimentell, klinisch und aus den Sektionsmaterialien der Menschenfälle kann man konstatieren, dass zuerst die Spirochaeten im Blute durch die Wirkung des Im-

munkörpers dann die Spirochaeten aus der Leber, schliesslich die der anderen Organen verschwinden.

Durch das Ergebnis der Untersuchungen über die Immunität bei dieser Krankheit kann man die Pathologie, die Ergebnisse der Tierexperimente, das Verhalten der Ausscheidung der Spirochaeten im Urin, das Verhalten der Verteilung der Spirochaeten in den Organen im Früh- und Spätstadium bei den Menschenfällen und anderes ganz gut erklären. Das Resultat der Tierexperimente, dass die Infektionsversuche mit dem Blute der Kranken innerhalb der ersten Krankheitswoche positiv ausfallen und dass diese positiven Resultate gegen Ende der ersten Woche prozentualiter allmählich abnehmen, deckt sich mit den Ergebnissen des Studiums der Immunität. Das Verschwinden der Spirochaeten aus dem Blute ist auf die Entwicklung des Immunstoffes zurückzuführen. Dass die Lebensgefahr bei dieser Krankheit gewöhnlich in der zweiten Krankheitswoche auftritt, und dass der Kranke in der dritten Woche, wo die Immunität vollkommen entwickelt ist, seltener an dieser Krankheit selbst, wohl aber an den Komplikationen stirbt, steht mit der Entwicklung der Immunität in innigem Zusammenhange. Auch dass der Spirochaetenbefund des Menschenfalls im Frühstadium dem bei dem experimentell erkrankten Meerschweinchen völlig gleicht und dass die Verteilung der Spirochaeten im Spätstadium ein ganz anderes Verhalten als beim letzteren zeigt, ist aus der Immunität zu erklären. Dieser Unterschied machte die Feststellung des Erregers bei der Entdeckung wegen mangelhafter Kenntnis der Immunitätsverhältnisse bei dieser Krankheit sehr schwierig. Die Ausscheidung der Spirochaeten im Urin steht wie wir oftmals betont haben, mit der Immunität in engerem Zusammenhange.

XII. Die Prophylaxis.

(Ido, Hōki, Itō und Wani.)

Auf Grund der Ergebnisse der Untersuchungen über die Ausscheidung des Krankheitserregers im Urin, den Faeces usw. der Kranken, über die Invasionspforte des Krankheitserregers im Menschenkörper und über die Ratte als den Träger des Krankheitserregers ist eine Prophylaxe möglich.

Wir erwähnen hier nur, dass wir zweimal eine Epidemie in den Kohlenbergwerken durch die Beseitigung des stagnierten Wassers

kupieren konnten. An einer Stelle einer Mine erkrankten 5 unter 30 Arbeitern im Zeitraum vom 25. Januar bis zum 15. Februar 1915. Da das Wasser an diesem Orte 6–7 ccm tiefstagnierte und die Temperatur des Wassers 79° F. betrug, so schlugen wir vor, dieses stagnierten Wasser zu beseitigen. Seither ist an diesem Platze kein Kranke wieder vorgekommen, bis nach 3–4 Monaten eine ähnliche Epidemie ausbrach. In einem anderen Kohlenbergwerk brach eine Epidemie von 19 Fällen unter 50 an einem bestimmten Orte arbeitenden Personen im Zeitraum vom 5. Oktober bis zum 14. gleichen Monates 1915 aus. Der Boden wurde ausgetrocknet und mit Kalkpulver bestreut. Dadurch sistierte die Epidemie.

Dass man die Ausscheidungsprodukte der Kranken zu desinfizieren hat, ist selbstverständlich.

Eine hochwichtige Sache für die Prophylaxis dieser Krankheit ist die Vertilgung der Ratten. In den Kohlenminen, wo die Arbeiter baarfuss arbeiten, ist sie besonders notwendig. Die individuelle Prophylaxis durch aktive Immunisierung (die Vaccininjektion) ist auch möglich.

Die Prophylaxis der Weilschen Krankheit durch die aktive Immunisierung.

A. Die Experimentelle Grundlage.

Bevor wir zur aktiven Immunisierung des Menschenkörpers schritten, stellten wir Tierexperimente an. Als Versuchstiere dienten Meerschweinchen. Vaccin wurde auf folgende Weise hergestellt. Der Leberemulsion oder der Reinkultur (in einem von Inada und Ido modifizierten Nährboden aus Aszites-Nierenstück-Paraffin Noguchis), die 10–15 Spirochaeten in einem Gesichtsfeld (1/12 Oelimmersion und Okular 3 Leitz, Dunkelfeldbeleuchtung) enthielt, wurde Karbolsäure im Verhältnis von 0,5% zugesetzt. Darauf wurde sie im Eisschrank eine Woche lang stehen gelassen. Die obenlagernde klare Flüssigkeit wurde dreimal in Intervallen von sieben bis neun Tagen den Versuchstieren intraperitoneal injiziert. Die Menge betrug bei der ersten Injektion 2 bis 3 ccm, bei der zweiten 2 bis 4 ccm, bei der dritten 4 ccm. Bald nach der Vaccininjektion sah man ab und zu einen leichten Krampf am ganzen Körper des Versuchstieres, der aber nach 30 Minuten vollständig verschwand. Am Tage der Vaccininjektion stieg die Körpertemperatur oft bis 38–40° C. Doch dauerte diese Temperatursteigerung nur einen bis zwei Tage. Einige

Versuchstiere magerten bei wiederholter Vaccininjektion allmählich ab, verloren den Appetit und gingen dadurch zu Grunde. 9–18 Tage nach der letzten Injektion des Vaccins injizierten wir zwei bis drei ccm einer in einem Gesichtsfeld 6–15 Spirochaeten enthaltenden Leberemulsion oder Reinkultur in die Peritonealhöhle der Versuchstiere. Die beigefügte Tabelle zeigt das Ergebnis dieses Versuches.

Nr.	Fall.	Tag und Menge der Vaccininjektion.			Spirochaeteinjektion.		Weiterer Verlauf.	Erkrankter Tag der Kontrolltiere.	Resultat der Pfeifferschen Versuche mit den Blutserum des Versuchstieres.
		I	II	III	Tag.	Menge.			
1	K_0^{183}–XX	26/V 2.0 ccm	1/VI 2.0 ccm	9/VI 2.0 ccm	26/VI	Leberemulsion 2.0 ccm	sobald gestorben.		
2	K_0^{184}–XX	„	„	„	24/VI	„	b.z. 23. Tag ganz gesund (getötet).	nach 5 Tagen an Ikterus gestorben.	positiv.
3	K_0^{170}–XVI	1/V 2.0 ccm	24/V 2.0 ccm	30/V 2.0 ccm	17/VI	„	am nächsten Tag gestorben Sektionsbefund (–).		
4	B_{483}–XXXIV	24/VI 2.0 ccm	4/VII 2.0 ccm	10/VII 2.0 ccm	16/VII	„	nach 8 Tagen ohne Ikterus gestorben Sektionsbefund (–).		
5	V_1	4/VII 2.0 ccm	10/VII 4.0 ccm	16/VII 4.0 ccm	26/VII	Reinkultur 2.0 ccm	b.z. 19. Tag gesund, getötet, Sektionsbefund (–).	nach 5 Tagen an Ikterus gestorben.	positiv.
6	V_4	„	„	„	„	„	„	„	„
7	V_5	8/VII 2.0 ccm	14/VII 4.0 ccm	22/VII 4.0 ccm	1/VIII	Reinkultur 3.0 ccm	nach 14 Tagen an Dysenterie gestorben, Sektionsbefund (–).	„	
8	V_6	„	14/VII 3.0 ccm	„	„	„	b.z. 17. Tag gesund, getötet, Sektionsbefund (–).	„	positiv.
9	V_8	„	„	„	„	„	„	„	
10	V_9	„	„	„	„	„	„	„	
11	V_{10}	10/VII 3.0 ccm	16/VII 4.0 ccm	22/VII 4.0 ccm	„	„	„	„	
12	V_{11}	„	„	„	„	„	nach 14 Tagen an Dysenterie gestorben, Sektionsbefund (–).	„	
13	V_{12}	„	„	„	„	„	b.z. 17. Tage gesund, getötet, Sektionsbefund (–).	„	
14	V_{13}	„	„	„	„	„	„	„	positiv.
15	V_{14}	„	„	„	„	„	nach 3 Tagen gestorben, Sektionsbefund (–).	„	

Neun unter fünfzehn Exemplaren blieben über 17 Tage ganz gesund. Die übrigen 6 starben an Durchfällen und zwar eins an demselben Tag, eins am nächsten, eins am dritten, eins am achten, zwei am 14. Tag. Der Sektionsbefund bei diesen 6 Meerschweinchen war vollständig negativ. Sie zeigten keinen Ikterus und keine Blutung. In der Leber und in den Nieren konnte man keine Spirochaete mittelst Dunkelfeldbeleuchtung finden. Aus den Lebern der am dritten, achten und neunzehnten Tag verstorbenen Meerschweinchen wurde je eine Leberemulsion hergestellt und drei Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Darunter ist nur erstes an typischer Erkrankung gestorben, die übrigen blieben ganz gesund. Dass die zur Infektion benutzten Spirochaeten stark virulent waren, bewies der Befund an den Kontrolltieren, die gleichzeitig die gleiche Menge Reinkultur zur Injektion bekommen hatten und alle nach 5 Tagen an typischer Erkrankung starben.

Auf diese Weise konnten wir nachweisen, dass die für die Weilsche Krankheit sehr empfänglichen Meerschweinchen durch die Injektion des Vaccins aktiv immunisiert werden können.

Um zu erfahren nach wie viel Stunden die intraperitoneal injizierten virulenten frischen Spirochaeten in der Peritonealhöhle der aktiv immunisierten Meerschweinchen getötet und aufgelöst werden können, haben wir an den obengenannten 9 Exemplaren die Peritonealflüssigkeit stundenweise untersucht. 30 Minuten nach der Injektion fanden wir spärliche Spirochaeten (die Mehrzahl davon schon degeneriert), nach zwei Stunden keine oder äusserst spärlich Spirochaeten, nach 10–24 Stunden stets keine Spirochaete mehr.

Ausserdem untersuchten wir bei diesen neun Meerschweinchen den Immunkörper im Blutserum und die Spirochaeten in der Leber und in den Nieren. Das Blutserum zeigte bei den Pfeifferschen Versuchen ein positives Verhalten d.h. man fand in der Peritonealflüssigkeit nach 30 Minuten keine Spirochaete mehr. In den Lebern und in den Nieren fand man mittelst Dunkelfeldbeleuchtung keine Spirochaete. Aus diesen Versuchen sieht man, dass die Spirochaeten in der Peritonealhöhle des aktiv immunisierten Meerschweinchens nach einigen bis 24 Stunden allmählich absterben. Doch findet man manchmal selbst nach drei Tagen noch vollvirulente Spirochaeten in der Leber und oft in den Nieren.

Es ist sehr eigentümlich, dass das Blutserum nach dreimaliger

Vaccininjektion den Immunkörper in einer durch den Pfeifferschen Versuch nachweisbaren Menge noch nicht enthält, trotzdem das Meerschweinchen gegen die Injektion vollvirulenter Spirochaeten geschützt sein kann. Nach der Injektion frischer Spirochaeten tritt der Immunkörper in einer durch den Pfeifferschen Versuch nachweisbaren Menge im Blute auf. Darüber wollen wir später noch genauer besprechen.

Kurz, wir konnten hierdurch beweisen, dass sich nach wiederholter Vaccininjektion ein spirochaetozider und -lytischer Körper beim Meerschweinchen im Blute entwickelt und das Meerschweinchen gegen injizierte frische vollvirulente Spirochaeten schützen kann. Ueber die Dauer dieser aktiven Immunität haben wir noch keine Untersuchungen angestellt.

Passive Immunisierung durch Injektion des Immunserums dauert nicht lang. Wir stellten neulich einige Versuche über die Dauer der passiven Immunität an. Sie sind aber noch nicht abgeschlossen. Das Serum der Kaninchen, zu welchen 0,5–1,0 ccm Pferdeimmunserum mit Titer 0,005 ccm pro Kilogramm Körpergewicht intravenös oder subkutan injizirt wurde, enthielt nach 4–5 Tagen den Immunkörper in einer durch den Pfeifferschen Versuch nachweisbaren Menge nicht mehr.

B. Die Prophylaxis durch Schutzimpfung beim Menschen.

Aus den Tierversuchen hatten wir gelernt, dass eine Prophylaxis durch Schutzimpfung beim Menschen sehr aussichtsvoll ist. Wir haben inzwischen die Immunisierung des Pferdes durch Vaccininjektion vorgenommen und konnten ein deutliches Auftreten des Immunkörpers im Blute nachweisen. Wir sind daher zur aktiven Immunisierung des Menschen geschritten.

Anfangs hatten wir das zur Immunisierung des Meerschweinchens benutzte Vaccin ohne Erfolg angewendet. Später jedoch stellten wir ein etwa zehnmal so starkes Vaccin her und hatten erst dann gute Erfolge.

Zum Versuche wurden Menschen, die niemals diese Krankheit durchgemacht hatten, ausgewählt und das Vaccin wurde subkutan injiziert. Nach einer bestimmten Zeit wurde der Immunkörper im Blute untersucht. Die Zahl der Fälle betrug 9.

Es wurde bei jeder Versuchsperson eine Woche lang die Körpertemperatur gemessen, dann durch Aderlass Blut entnommen und das abgeschiedene Serum im Eisschrank aufbewahrt. Das Vaccin wurde

in Intervallen von 5 Tagen bei der ersten Injektion in einer Dosis von 0,5, bei der zweiten 1,0, bei der dritten 2,0 ccm subkutan injiziert. 10 Tage nach der letzten Injektion wurde das Blutserum entnommen. Darauf wurden mit den Seren vor und nach der Vaccininjektion die Pfeifferschen Versuche, und mit ihnen zugleich eine Kontrollprobe mit physiologischer Kochsalzlösung angestellt. Auf diese Weise kann man diese beiden Seren auf das Vorhandensein des Immunkörpers hin vergleichen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen zeigt die folgende Tabelle.

Nr.	Fall.	In die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert.		Zahl der Spirochaeten in der Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf des Meerschweinchens.	Sektionsbefund.	Spirochaeten in der Leber.
		Serum.	Spirochaete.	nach 30'.	nach 2 std.			
Kontroll.	P_{167}	Physiologische NaCl-lösung. 1 ccm	Reinkultur (10 Spr. in 1 G.F.) 1 ccm	2-3 in 1 G.F.	2-3 in 1 G.F.	am 4. Tag an Ikterus gestorben.	+++	+++
I	P_{168}	K.G.-serum vor der V-injektion. 1 ccm	"	2-3 in 1 G.F.	1-2 in 1 G.F.	am 6. Tag an Ikterus gestorben.	+++	+++
	P_{169}	K.G.-serum nach der V-injektion. 1 ccm	"	2-3 in 1 R.	1 in 1 Praeparat	am 13. Tag ohne Ikterus gestorben.	+	+
2	P_{170}	E.G.-serum vor der V-injektion. 1 ccm	"	2-3 in 1 G.F.	1 in 1 G.F.	am 4. Tag an Ikterus gestorben.	+++	+++
	P_{171}	E.G.-serum nach der V-injektion. 1 ccm	"	2-3 in 1 R.	1 in 1 R.	am 8. Tag an Ikterus gestorben.	++	+
3	P_{172}	F.T.-serum vor der V-injektion. 1 ccm	"	2-3 in 1 G.F.	1 in 1 G.F.	am 6. Tag an Ikterus gestorben.	+++	++
	P_{173}	F.T.-serum nach der V-injektion. 1 ccm	"	1 in 3 G.F.	1 in 2 R.	am 10. Tag an Ikterus gestorben.	++	+
4	P_{174}	N.Z.-serum vor der V-injektion. 1 ccm	"	2-3 in 1 G.F.	1 in 2 G.F.	am 4. Tag an Ikterus gestorben.	+++	+++
	P_{175}	N.Z.-serum nach der V-injektion. 1 ccm	"	Keine Spr. in 1 Präparat.	Keine Spr. in 1 Präparat.	am 12. Tag an Ikterus gestorben.	+	++

Nr.	Fall.	In die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert.		Zahl der Spirochaeten in der Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf des Meerschweinchens.	Sektionsbefund.	Spirochaeten in der Leber.
		Serum.	Spirochaete.	nach 30′.	nach 2 std.			
Kontroll.	P_{180}	Physiologische NaCl-lösung. 1 ccm	Leberemulsion (10 Spr. in 1 G.F.) 1 ccm	7-8 in 1 G.F.	6-7 in 1 G.F.	am 4. Tag an Ikterus gestorben.	+++	+++
5	P_{183}	M.S.-serum vor der V-injektion. 1 ccm	"	6-8 in 1 G.F.	5-6 in 1 G.F.	am 4. Tag an Ikterus gestorben.	+++	+++
5	P_{184}	M.S.-serum nach der V-injektion. 1 ccm	"	Keine Spr. in 1 Präparat.	Keine Spr. in 1 Präparat.	am 8. Tag an Ikterus gestorben.	+++	+
Kontroll.	P_{140}	Physiologische NaCl-lösung. 1 ccm	Reinkultur (10 Spr. in 1 G.F.) 1 ccm	2-3 in 1 G.F.	2-3 in 1 G.F.	am 3. Tag an Ikterus gestorben.	++	+++
6	P_{154}	I H.-serum vor der V-injektion. 1 ccm	"	1 in 1 G.F.	2-3 in 1 R.	am 6. Tag an Ikterus gestorben.	+++	+++
6	P_{151}	I.H.-serum nach der V-injektion. 1 ccm	"	1-2 in 1 R.	1 in mehreren R.	am 9. Tag an Ikterus gestorben.	++	+
Kontroll.	P_{195}	Physiologische NaCl-lösung. 1 ccm	Leberemulsion (10 Spr. in 1 G.F.) 1 ccm	1-2 in 1 G.F.	1-2 in 1 G.F.	am 6. Tag an Ikterus gestorben.	+++	+++
7	P_{196}	M.K.-serum vor der V-injektion. 1 ccm	"	1-2 in 1 G.F.	1-2 in 1 G.F.	am 5. Tag an Ikterus gestorben.	+++	+++
7	P_{197}	M.K.-serum nach der V-injektion. 1 ccm	"	2 in mehreren R.	1 in 1 Präparat	am 10. Tag an Ikterus gestorben.	++	++
8	P_{198}	K.S.-serum vor der V-injektion. 1 ccm	"	1 in 1 G.F.	1 in 1 G.F.	am 6. Tag an Ikterus gestorben.	+++	+++
8	P_{199}	K.S.-serum nach der V-injektion. 1 ccm	"	1 in 1 Präparat.	Keine Spr. in 1 Präparat.	am 11. Tag an Ikterus gestorben.	++	+
9	P_{200}	A.K.-serum vor der V-injektion. 1 ccm	"	1-2 in 1 G.F.	1 in 1 G.F.	am 5. Tag an Ikterus gestorben.	+++	+++
9	P_{201}	A.K.-serum nach der V-injektion. 1 ccm	"	Keine Spr. in 1 Präparat.	Keine Spr. in 1 Präparat.	am 15. Tag ohne Ikterus gestorben.	+	+

N.B. 1 G.F.=ein Gesichtsfeld
1 R.=von einem Rande nach dem anderen einmal durchgesehen (etwa 70 Gesichtsfelder). } mittelst Dunkelfeldbeleuchtung (1/12 Oelimmersion, Okular 3, Leitz.)
V=vaccin. Spr.=Spirochaete.

Aus der Tabelle ersieht man, dass der Pfeiffersche Versuch mit dem vor der Vaccininjektion entnommenen Serum den Kontrollversuchen gegenüber keinen Unterschied zeigt, während der Pfeiffersche Versuch mit dem nach der Vaccininjektion entnommenen Serum den obigen Versuchen gegenüber einen ziemlich deutlichen Unterschied zeigt.

Im ersten Fall verhielt sich der Spirochaetenbefund in der Peritonealflüssigkeit bei dem Pfeifferschen Versuch mit dem Serum vor der Vaccininjektion wie die Kontrollprobe, während man bei dem Versuche mit dem Blutserum nach der Vaccininjektion 30 Minuten später spärliche Spirochaeten, zwei Stunden darnach aber nur ein degeneriertes Exemplar in einem Präparate fand. Das Meerchweinchen starb aber 13 Tage später ohne Ikterus, also 7 bis 9 Tage später im Vergleich zum Kontroll- und dem Versuchstier mit dem Serum vor der Vaccininjektion. In den inneren Organen fand man Blutungen und in der Leber spärlich Spirochaeten. Dieser Befund beweist das Vorhandensein des Immunkörpers im Blute, obgleich noch unvollkommen. So war es auch beim neunten der Fall. Die übrigen Fälle zeigten noch keinen so starken Immunitätsgrad wie diese Fälle. Die Differenz der Lebensdauer zwischen Versuchs- und Kontrolltiere betrug in je einem Falle 7, 8 und 10 Tage, in 2 Fällen 5, in 3 Fällen 4 und in einem Falle 3 Tage. Die Differenz von 4 Tagen ist als unterste Grenze der unvollkommenen Immunität anzusehen. Wenn das Serum keinen Immunkörper enthält, wie es beim Blutserum der Gesunden der Fall ist, so erliegt das Versuchstier der typischen Erkrankung noch gleichzeitig mit dem Kontrolltier, oder höchstens ein bis zwei Tage früher oder später. Eine Differenz von 3 Tagen wird kaum angetroffen. Wenn also das Versuchstier 4 Tage später als das Kontrolltier an der typischen Erkrankung stirbt, so kann man daraus schliessen, dass das betreffende Blutserum eine gewisse Menge Immunkörper enthält. Je mehr das Blutserum Immunkörper enthält, umso länger wird die Inkubationsdauer des Meerschweinchens, und schliesslich mit dem vollkommenen Auftreten des Immunkörpers erkrankt das Tier überhaupt nicht mehr. Diese allmähliche Zunahme des auftretenden Immunkörpers kann man leicht verfolgen, wenn man nach dem 6ten oder 7ten Krankheitstag das Blutserum des Kranken alltäglich entnimmt und den Pfeifferschen Versuch anstellt. Jedenfalls sieht man aus diesen Versuchen, dass der Immunkörper nach der Vacciniinjektion im Blute, wenn auch unvollkommen, doch erscheint.

Es entsteht nun die Frage, ob diese unvollkommene Immunität den Organismus vor der Infektion mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae schützen kann. Da wir aber diese Frage durch die Injektion des Krankheitserregers am Menschen nicht entscheiden können, so sind wir genötigt, indirekt aus dem Immunitätsverhalten der Kranken und aus dem Ergebnis der Tierexperimente Schlüsse zu ziehen.

Diesen Grad der unvollkommenen Immunität bemerkt man an den Kranken nach dem 8ten bis 11ten Krankheitstag. In diesem Stadium (zweites Stadium oder Ikterusstadium nach Inada und Ido) fallen gewöhnlich die Infektionsversuche mit dem Blute der Kranken negativ aus. Die Spirochaeten im Blute sind alle schon durch den aufgetretenen Immunkörper aufgelöst und getötet worden. Man findet auch nach dem 8ten oder 9ten Krankheitstag keine oder nur sehr spärlich degenerierte Spirochaeten in der Leber. Die Spirochaeten in der Leber sind schon bei unvollkommenem Erscheinen des Immunkörpers von diesem aufgelöst worden. Innerhalb einer Woche nach dem Krankheitsbeginn kann man einen Immunkörper durch den Pfeifferschen Versuch noch nicht nachweisen. Die Versuchstiere sterben so schnell wie die Kontrolltiere. Trotzdem erkennt man aus den Infektionsversuchen mit dem Blute der Kranken, dass eine gewisse Menge Immunkörper im Blute aufgetreten sein muss. Die intraperitoneale Injektion von 2 bis 3 ccm Blut ruft bei den Meerschweinchen bis zum 4ten Krankheitstag in 100% (26 Fälle alle positiv), am 5ten Tag in 91,6% (nur 1 Fall unter 12 Fällen fiel negativ aus), am 6ten Tag in 85,7% (nur 2 negative unter 14 Fällen), am 7ten Tag in 50% (je 4 negative und positive Fälle) eine typische Erkrankung hervor. Dieser allmählich absteigende Prozentsatz der positiven Resultate kann nur durch das Auftreten des Immunkörpers erklärt werden. Auch der fast negative Spirochaetenbefund in der Leber am 7ten Tag spricht für das Auftreten des Immunkörpers schon innerhalb einer Woche. Trotzdem können wir den Immunkörper bis zum 7ten Tage durch den Pfeifferschen Versuch im Blutserum nicht nachweisen. Somit kann man schliessen, dass der oben genannte Grad partieller Immunität nach der Vaccininjektion den Organismus vor der Spirochaeteninfektion schützen muss.

Durch das Tierexperiment konnten wir auch eine interessante Tatsache feststellen, nämlich dass die dreimalige Vaccininjektion das Meerschweinchen vor der Infektion mit

Spirochaeten schützt, und dass sich ungeachtet dieser vollkommenen aktiven Immunität ein Immunkörper im Blutserum dieser aktiv immunisierten Meerschweinchen durch den Pfeifferschen Versuch nicht nachweisen lässt, wie man aus der beigefügten Tabelle ersieht.

Nr.	Fall.	Tag und Menge der Vaccin injektion.			Injizierte Spirichaete.	Weiterer Verlauf.	Sektions befund.	Spirochaeten in der Leber.
		I	II	III				
1	I_d^1	20/I Vaccin 1 ccm	25/I Vaccin 1 ccm	29/I Vaccin 1 ccm	Reinkultur 1.0 ccm (30 Spr. in 1 G.F.)	am 19. Tag an Dysenterie gestorben.	–	–
2	I_d^2	„	„	„	„	am 16. Tag an Dysenterie gestorben.	–	–
3	I_d^3	„	„	„	„	am 18. Tag an Dysenterie gestorben.	–	–
4	I_d^4	Kontroll				am 5. Tag an Ikterus gestorben.	+	+
1	V_1	22/I Vaccin 1 ccm	27/I Vaccin 1 ccm	31/I Vaccin 1 ccm		9/II getötet und das Blutserum gewonnen		
2	V_2	„	„	„		„		
3	V_3	„	„	„		„		

Pfeiffersche Versuche.

Fall.	In die Peritonealhöhle injiziert.	Mikroskopischer Befund der punktierten Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf.	Spirochaeten in der Leber.	Resultat.
		nach 30 Min.	nach 2 Std.			
1	Blutserum von V_1 1 ccm + Reinkultur (10 Spr. in 1 G.F.) 1 ccm	2-3 Spr. in 1 G.F., lebhaft.	2-3 Spr. in 1 G.F., lebhaft.	am 5. Tag an Ikterus gestorben.	+	–
2	„ V_2	„	1 Spr. in 1 G.F., lebhaft.	„	+	–
3	„ V_3	„	2 Spr. in 1 G.F., lebhaft.	am 4. Tag an Ikterus gestorben.	+	–
4	Physiologische NaCl-lösung 1 ccm + Reinkultur 1 ccm	„	2-3 Spr. in 1 G.F., lebhaft.	„	+	–

Wir haben 6 Meerschweinchen dreimal je 1 ccm Vaccin in den Intervallen von 5 Tagen injiziert und danach 3 Meerchweinchen die Reinkultur von Spirochaeta ictero-haemorrhagiae intraperitoneal injiziert. Weitere 3 Meerschweinchen wurden getötet und mit dem Serum der Pfeiffersche Versuch ausgeführt. Die 3 Meerschweinchen, denen die Reinkultur injiziert worden, gingen nach 16 bis 19 Tagen an Durchfällen, ohne typisch erkrankt zu sein, zu Grunde. Der Sektionsbefund war in allen Fällen vollständig negativ. Auch konnte man keine Spirochaete in der Leber finden. Das Kontrolltier erlag 5 Tage später der typischen Erkrankung. Im Serum der getöteten anderen 3 Meerschweinchen konnte man keine Spur Immunkörper durch den Pfeifferschen Versuch nachweisen. Die Versuchstiere starben an Ikterus und Blutung ebenso schnell wie das Kontrolltier. Aus diesen Versuchen sieht man, dass das Serum nach der Vaccininjektion doch den Immunkörper enthält und sich diese geringe Menge Immunkörper durch den Pfeifferschen Versuch nicht nachweisen lässt, aber trotzdem die Meerschweinchen vor der Infektion mit den Spirochaeten geschützt sind. Wenn man diesen mit Vaccin behandelten Meerschweinchen virulente Spirochaeten injiziert, so erscheint der Immunkörper vollkommen im Blute.

Aus dem klinischen Befunde und den Tierexperimenten kann man schliessen, dass eine durch den Pfeifferschen Versuch nachweisbare Menge des Immunkörpers im Blute den Organismus vor der Infektion mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae schützt.

Die Nebenwirkungen der Vaccininjektion sind beim Menschen kaum nennenswert. Obgleich man beim Meerschweinchen oft Fieber nach der Injektion auftreten sieht, haben wir solches beim Menschen nie bemerkt.

In 2 Fällen beobachteten wir leichte Kopfschmerzen und allgemeine Mattigkeit, die sehr geringfügig waren und nach 1 bis 3 Tagen vollständig verschwanden. Die Hauptbeschwerde besteht in den Schmerzen an der Injektionsstelle. Man sieht manchmal lokale Anschwellung und geringfügige Rötung. Sie verschwinden aber nach 24 Stunden. Die Schmerzen sind nicht besonders stark.

Die Dauer der Immunität: Wir wissen noch nicht, wie lang diese partielle Immunität anhält. Sie dauert vielleicht nach Analogie mit anderen Schutzimpfungen ein halbes bis ein Jahr.

XIII. Die experimentelle Grundlage der Behandlung und die Serumbehandlung dieser Krankheit.

(Inada, Ido, Hōki, Itō und Wani.)

Obgleich diese Krankheit von alters her bekannt ist und eine hohe Mortalität aufweist, war die Behandlung bisher rein symptomatisch, da der Erreger dieser Krankheit unbekannt war. Mit unserer Entdeckung des Erregers wurde zum ersten Male die Bahn der spezifischen Behandlung beschritten.

Bei der Entdeckung des Krankheitserregers traten Inada und Ido mit der Ansicht schon hervor, dass die Serumbehandlung als spezifische Therapie dieser Krankheit guten Erfolg haben müsse. Durch die experimentellen Untersuchungen von Ido wurde die Grundlage zur Serumbehandlung der Menschenfälle gewonnen. Wir sind deswegen seit August 1915 zur Serumbehandlung dieser Krankheit geschritten und konnten schon Ende Oktober 1915 die Ergebnisse dieser Serumbehandlung mitteilen.

Eine Serumbehandlung ist bis jetzt bei den durch Spirochaeten hervorgerufenen Krankheiten nicht viel zur Anwendung gekommen. Da die Serumbehandlung bei den leicht rezidivierenden Spirochaetenkrankheiten oft einen serumfesten Stamm zurücklässt, soll die Salvarsanbehandlung geeigneter sein. Da aber die Weilsche Krankheit niemals Rezidive aufweist und sich ein spirochaetolytischer und -zider Immunkörper im Verlaufe der Krankheit im Blute entwickelt und sich die Dauer der Immunität auf mehrere Jahre erstreckt, so ist die Serumbehandlung berechtigt. Ein Rezidiv nach Fiedler erkennen wir nicht an, wie hier nebenbei bemerkt werden soll.

1. Die experimentelle Untersuchung zur Behandlung der Weilschen Krankheit.

(Ido.)

Bevor wir zur spezifischen Behandlung dieser Krankheit schritten, führten wir die experimentellen Untersuchungen aus und zwar mit Salvarsan, Immunserum und Vaccin.

1. Die Behandlung der experimentell erkrankten Meerschweinchen mit Salvarsan und Neosalvarsan.

Da Inada und Ido die Spirochaeten als den Erreger der Weil-

schen Krankheit festgestellt hatten, so lag es nahe zu untersuchen, ob Salvarsan eine abtötende Wirkung auf unsere Spirochaeten habe. Die Zahl der zu den Versuchen gebrauchten Meerschweinchen betrug 50. Salvarsan und Neosalvarsan wurden bald nach der Infektion oder am nächsten Tag subkutan injiziert. Neosalvarsan wurde in der in Salvarsan umgerechneten Dosis angewendet. Obgleich die Resultate der Versuche je nach der Infektionsweise mit den Spirochaeten und je nach der Injektionszeit von Salvarsan mehr oder weniger variierten, werde ich sie hier kurz zusammenfassend mitteilen. Unter 19 Meerschweinchen, welche 0.1 g Salvarsan pro kg Körpergewicht bekamen, konnte ich bei 14 Fällen in der Leber mittelst Dunkelfeldbeleuchtung keine Spirochaete finden. Ich stellte von diesen 14 Meerschweinchen die Leberemulsion her und injizierte diese den anderen Meerschweinchen intraperitoneal. 6 Meerschweinchen davon starben an Ikterus und Blutungen.

Die Zahl der Meerschweinchen, welche 0.05 Salvarsan pro kg Körpergewicht bekamen, betrug 21. Bei 9 Fällen davon konnte ich in der Leber mittelst Dunkelfeldbeleuchtung keine Spirochaete finden. Von diesen 9 Fällen stellte ich Leberemulsion her und injizierte diese den anderen 9 Meerschweinchen intraperitoneal. 7 Fälle darunter starben an typischer Erkrankung.

Ausserdem untersuchte ich bei 7 experimentell erkrankten Meerschweinchen auf Spirochaeten im Blute mittelst Dunkelfeldbeleuchtung vor und nach der Salvarsaninjektion, um zu sehen, ob die Spirochaeten durch die Salvarsaninjektion aus dem Blute verschwinden. Bei 3 unter diesen 7 Fällen konnte ich 24 Stunden nach der Salvarsaninjektion keine Spirochaete im Blute mehr nachweisen, während ich vor der Injektion sie sicher nachgewiesen hatte. Bei einem Falle, bei welchem die Spirochaeten vor der Salvarsaninjektion nicht nachweisbar waren, fand ich nur einen Tag lang nach der Salvarsaninjektion die Spirochaeten im Blute in geringerer Anzahl. Bei 3 anderen Meerschweinchen konnte ich durch den ganzen Verlauf niemals Spirochaeten finden.

Die Verteilung der Spirochaeten in den Geweben der mit Salvarsan behandelten Meerschweinchen war sehr verschieden. Bei den günstigsten Fällen konnte man mittelst Dunkelfeldbeleuchtung und durch die Levaditische Färbung keine Spirochaete in der Leber finden, während man bei anderen Meerschweinchen in der Leber manchmal so reichlich Spirochaeten wie bei den unbehandelt gestorbenen Fällen nachwies. Diese Verschiedenheit der Resultate scheint zur Injektionszeit und zu

der injizierten Menge des Salvarsans mehr oder weniger in Beziehung zu stehen. Bei den Fällen, wo die Spirochaeten trotz der Salvarsaninjektion mittelst Dunkelfeldbeleuchtung in der Leber nachweisbar waren, war die Verteilung der Spirochaeten im Gewebe der des unbehandelt gestorbenen Falles sehr ähnlich. Bei den Fällen, welche nach der Salvarsaninjektion ohne Ikterus und Blutungen starben und in deren Leber mittelst Dunkelfeldbeleuchtung keine Spirochaeten nachweisbar waren, konnte man durch die Levaditische Färbung in der Leber keine Spirochaete nachweisen. Aber wenn man von solchen Lebern die Leberemulsion herstellt und den Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, sterben die Meerschweinchen doch manchmal unter typischer Erkrankung. Dieses Ergebnis ist von dem bei einem mit dem Immunserum behandelten Falle ganz verschieden. Bei den mit Immunserum behandelten Fällen fiel selbst bei einem Falle, dessen Leber spärlich degenerierte Spirochaeten enthielt, die Uebertragung mit der Leberemulsion negativ aus.

Infektionsversuche mit Salvarsan und Neosalvarsan.

Pro kg Körpergewicht.	Die Fälle, bei welchen Spr. in der Leber nachgewiesen wurden.	Die Fälle, bei welchen Spr. in der Leber nicht nachgewiesen wurden.	Gesamtzahl der Versuchstiere.
0,1	5	14	19
0,05	12	9	21

↓

Impfungsversuche.

Pro kg Körpergewicht.	Positiv.	Negativ.	Fraglich.	Aus anderen Ursachen gestorben.
0,1	6	4	2	2
0,05	7	1	—	1

Aus den obenerwähnten Untersuchungen unterliegt es keinem Zweifel, dass Salvarsan auch die Fähigkeit hat, unsere Spirochaeten abzutöten. Die Spirochaeten verschwinden durch die Salvarsaninjektion zuerst aus dem Blute, dann aus der Leber.

2. Die experimentellen Untersuchungen mit den Immunseren.

Die Untersuchungen wurden zuerst mit Rekonvaleszentenserum und später mit aktiv immunisiertem Ziegen- und Pferdeserum ausgeführt.

Die Zahl der mit dem Rekonvaleszentenserum behandelten Fälle betrug 12. Bei 6 Fällen von experimentell erkrankten Meerschweinchen injizierte ich das Serum vor dem Auftreten des Ikterus, bei anderen 6 Fällen nach dem Auftreten des Ikterus. Die injizierte Serummenge schwankte zwischen 1,0 und 2,0 ccm. Vier von der ersten Gruppe blieben gesund, ohne Ikterus und Blutungen zu bekommen. Die anderen 2 Fälle starben ohne Ikterus. Der Sektionsbefund bei diesen zwei Fällen war völlig negativ, und man konnte in der Leber keine Spirochaete nachweisen. Zwei Kontrolltiere starben dagegen an deutlichem Ikterus und starken Blutungen, und man konnte in der Leber reichlich Spirochaeten nachweisen. Die nach dem deutlichen Auftreten des Ikterus mit dem Rekonvaleszentenserum behandelten Meerschweinchen starben alle zwischen 2–29 Stunden unter typischen Symptomen. Obgleich der Sektionsbefund dieser Meerschweinchen sehr typisch war, konnte man nur bei 2 Fällen, welche 2–3 Stunden nach der Seruminjektion gestorben waren, in der Leber mittelst Dunkelfeldbeleuchtung spärliche Degenerationsformen finden. Ich stellte von diesen 2 Fällen Leberemulsion her und injizierte diese den Meerschweinchen intraperitoneal. Diese Uebertragungen fielen aber ganz negativ aus.

Versuche zur Behandlung mit dem Rekonvaleszentenserum und Ziegenimmunserum.

Art des Serums.	Vor oder nach dem Aufreten des Ikterus.	Spirochaetenbefund.		Sektionsbefund.		Weiterer Verlauf der Versuchstiere.	Lebensdauer der Versuchstiere.	Resultate der Impfungsversuche.	Zahl der Versuchstiere.
		Leber.	Blut.	Ikterus.	Blut.				
Sakamoto-Serum.	vor	—		—	—	gestorben	7 Tage 20 „	—	2
	nach	—		+	+	„	3 1/4 Std. 8 „ 3 T. 2 „	—	4
		+		+	+	„	3 T.	×	1
Matsumoto-Serum.	vor		+			gesund			2
			—						
		—		+	+	gestorben	6 T.	—	1
		—		—	—	„	20 T.	—	1
	nach	+++		+	+	„	2 Std.	—	1
Z_A	vor		+			gesund			4
			—						
	nach	—	+	+	+	gestorben	2T., 3T., 3T., 4T.	—	4
			—						
Z_B	vor		+			gesund			7
			—						
		—	+	+	+	gestorben	3 T.	—	1
			—						

Obgleich man bei den mit Salvarsan behandelten Meerschweinchen in der Leber keine Spirochaete fand, rief doch die Leberemulsion dem Meerschweinchen injiziert sehr oft eine typische Erkrankung hervor. Solches war bei den mit den Immunseren behandelten Fällen

niemals der Fall. Ja die Injektion der Leberemulsion bei den Serumfällen rief im Meerschweinchen keine typische Erkrankung hervor, selbst wenn die Leber degenerirte Spirochaeten spärlich enthielt.

Die Ziege kann man mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae leicht aktiv immunisieren. Ich konnte mit einer reichlich Spirochaeten enthaltenden Leberemulsion und Reinkultur zwei Ziegen aktiv immunisieren und mit diesem Ziegenimmunserum die Behandlungsversuche ausführen. Die zum Versuche gebrauchten Meerschweinchen betrugen an Zahl 12. Ich injizierte neun durch Hautinfektion experimentell erkrankten Meerschweinchen nach dem Auftreten des Fiebers und der Spirochaeten im Blute, aber vor dem Auftreten des Ikterus das Ziegenimmunserum intraperitoneal. Bei anderen drei Fällen injizierte ich es nach dem Auftreten des Ikterus. Ein Fall unter diesen 3 Fällen starb am 3ten Tag nach der Seruminjektion unter typischen Symptomen. Obgleich der Sektionsbefund bei diesem sehr typisch war, konnte man keine Spirochaeta in der Leber nachweisen. Bei den übrigen 2 Fällen wurde der Ikterus deutlicher, aber er verschwand wieder, und die Meerschweinchen lebten gesund weiter. Die vor dem Auftreten des Ikterus behandelten 9 Meerschweinchen bekamen keinen Ikterus und blieben weiter gesund.

Ausserdem untersuchte ich das Blut bei den genannten Fällen mittelst Dunkelfeldbeleuchtung, um zu sehen, wann die Spirochaeten nach der Injektion von Ziegenimmunserum aus dem Blute verschwinden. Die Resultate fielen ganz ähnlich aus. Die Spirochaeten verschwanden innerhalb 30 Minuten bis 2 Stunden nach der Seruminjektion aus dem Blute.

Wir immunisierten auch das Pferd mit der Reinkultur der Spirochaeten aktiv. Die Resultate der Behandlung mit dem Pferdeimmunserum sind ganz gleich denen bei der Behandlung mit Ziegenimmunserum.

Ueber die Krankheitserscheinungen nach der Seruminjektion ist nicht viel zu sagen. Das Verhalten der Körpertemperatur nach der Heilseruminjektion ist eigentümlich. Während das unbehandelte Meerschweinchen nach dem Auftreten des Ikterus und gerade vor dem Tode Kollapstemperatur zeigt, fällt die Körpertemperatur bei den vor dem Auftreten des Ikterus mit Immunserum behandelten Meerschweinchen nicht abnorm. Die einmal gesunkene Körpertemperatur steigt nach einigen Tagen wieder an, und diese Temperatursteiger-

ung dauert mit ziemlich starken Remissionen 5–7 Tage. Die Temperaturkurve ist dem Nachfieber der Weilschen Krankheit sehr ähnlich.

Wenn wir die Resultate der obenerwähnten Untersuchungen zusammenfassen, so ergibt sich:

1. Unter den obengenannten Behandlungsweisen des experimentell erkrankten Meerschweinchens ist die Serumbehandlung die beste. Dadurch wird der Erreger dieser Krankheit aufgelöst und getötet. Die Krankheitserscheinungen werden coupirt. Die Spirochaeten verschwinden nach der Immunseruminjektion innerhalb 30 Minuten bis 2 Stunden vollständig aus dem Blute und dann aus der Leber.

2. Da das Immunserum hauptsächlich spirochaetolytisch und spirochaetozid wirkt, ist das Heilserum möglichst früh nach dem Krankheitsbeginn anzuwenden. Das Studium der Verteilung und der Morphologie der Spirochaeten bei den mit Serum behandelten Meerschweinchen trug zur Klarstellung der Pathologie der Menschenfälle viel bei.

3. Obgleich die Behandlung dieser experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens mit Salvarsan keinen so schönen Erfolg wie die Serumbehandlung ergab, so hat doch auch Salvarsan die Fähigkeit, die Spirochaeten abzutöten. Da die Widerstandskraft des Meerschweinchens gegen Arsenik schwach ist, ist der Versuch mit Salvarsan mit vielen Unbequemlichkeiten verknüpft.

Die Verteilung der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae in den Organen der mit Salvarsan und Heilserum behandelten Meerschweinchen.

(Kaneko und Okuda.)

Wir untersuchten die von Dr. Ido uns gütigst zu Verfügung gestellten zahlreiche Meerschweinchen, welche mit Salvarsan und Heilserum behandelt wurden, um die Wirkungsweise dieser Substanzen auf die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae im Meerschweinchenkörper zu studieren. Die Fälle, welche Salvarsaninjektion bekommen hatten, betrugen 43 und die mit Heilseruminjektion behandelten 90. In einigen Salvarsanfällen waren die Spirochaeten im Gewebe nicht nachweisbar. In den Fällen, bei welchen Salvarsan erst nach dem Ausbruch der experimentellen Erkrankung injiziert worden war, konnte man irgendwo in den Organen die Spirochaeten nachweisen.

Datum.
4
4
4
4
3
3
3
3
3
3
3
3
3
3
3

In noch anderen Fällen war die Verteilung der Spirochaeten wie die bei der typischen Erkrankung. Man konnte dabei keinen Einfluss des Salvarsans auf die Spirochaeten finden. 18 Fälle zeigten in Bezug auf die Verteilung der Spirochaeten ein eigentümliches Verhalten. Bei diesen Fällen verschwanden die Spirochaeten zuerst und ausgedehnt aus der Leber und den Nebennieren, in welchen sie sonst bei den nicht behandelten Fällen am reichlichsten gefunden werden. In den Nieren wurden sie fast konstant in mehr oder weniger reichlicher Anzahl gefunden. Sie liegen hauptsächlich im Interstitium bei den Fällen, wo sie dicht verteilt sind, in den Harnkanälchen bei lockerer Verteilung. Andere Organe zeigten meist lockere Verteilung der Spirochaeten.

Bei Heilserumfällen war die spirochaetolytische Erscheinung in den Organen bedeutend ausgeprägter als bei den Salvarsanfällen. In vielen Fällen, bei welchen das Heilserum zu gleicher Zeit mit der Spirochaeteninfektion injiziert wurde, konnte man die Spirochaeten in den Organen nicht nachweisen. Die geimpften Spirochaeten wurden also völlig vernichtet und konnten weiter nicht gedeihen. Bei den Fällen, bei welchen das Heilserum nach dem Ausbruch der experimentellen Erkrankung injiziert wurde, konnte man keine Spirochaete in der Leber und den Nebennieren finden. Dabei konnte man die Verschwindungsweise der Spirochaeten in der Leber genau verfolgen. Die Affinität der Spirochaeten zum Silber nahm zuerst ab, oder die Spirochaeten änderten ihre Formen und wurden in Phagozyten aufgenommen. Die Nierenspirochaeten liessen sich lange Zeit bis in das Heilungsstadium nachweisen. Diese Verhältnisse stimmen mit dem Befunde im Rekonvaleszenzstadium beim Menschen überein.

Wenn Salvarsan und Heilserum auch in gleicher Weise auf die Spirochaeten im Gewebe einwirken, so bestehen doch einige Unterschiede zwischen den Spirochaetenbefunden bei den Salvarsan- und Heilserumfällen. Diese Unterschiede sind auf die Wirkungsstärke dieser Substanzen zurückzuführen. Salvarsan wirkt auf die Gewebsspirochaeten viel schwächer als das Heilserum, so dass bei der Salvarsaninjektion eine reichliche Anzahl Spirochaeten im Gewebe zurückbleibt. Die zurückgebliebenen Spirochaeten zeigen im allgemeinen fast unbeschädigte Formen und färben sich mit Silber sehr gut. Sogar kann man in vielen Fällen eine nahezu typische Verteilung der Spirochaeten konstatieren. Ausserdem sind die pha-

gozytierten und degenerierten Spirochaeten bei den Salvarsanfällen spärlich. In den Harnkanälchen und Zylindern werden die Spirochaeten reichlicher gefunden. Bei der Seruminjektion verschwinden die Spirochaeten besonders aus der Leber sehr rasch und fast gänzlich. Dabei werden sie meistens zuerst von Sternzellen und anderen Phagozyten als degenerierte Formen aufgenommen. Die Nierenspirochaeten zeigen anfangs keine Veränderung. Nur später werden sie mehr oder weniger beeinträchtigt. Sie bleiben aber lange Zeit zurück und vermehren sich zuweilen.

2. Die Serumbehandlung.

(Inada, Ido, Hōki, Itō und Wani.)

Zur Serumbehandlung verwendeten wir anfangs das Serum von Rekonvaleszenten, später das von aktiv immunisierten Pferden gewonnene Serum. Da das Serum der Rekonvaleszenten in grosser Menge nicht zu haben ist, immunisierten wir ein Pferd mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae. Die Ziege lässt sich sehr leicht aktiv immunisieren, aber sie ist zu klein, um eine grosse Menge Heilserum herzugeben. Wir haben jetzt vier aktiv immunisierte Pferde. Sie vertragen jetzt eine Injektion von 1500 ccm Reinkultur mit einem Gehalt von 30 Spirochaeten in einem Gesichtsfelde (in der Dunkelfeldbeleuchtung, 1/12 Oelimmersion und Okular 3, Leitz).

Dem von Pferde gewonnenen Heilserum wurde Karbolsäure im Verhältnis von 0,5% zugesetzt. Darauf wurde das Serum einen Monat lang in der Eiskammer aufbewahrt, auf die Abwesenheit von Tetanustoxin und auf den Karbolgehalt, weiter durch die Kultur auf die Sterilität geprüft. Dann erst kam das Heilserum zur Anwendung.

Die Herstellung des Heilserums geschieht seit Oktober 1916 in einer besonderen Abteilung der I medizin. Klinik unter Leitung von Inada und Ido. Auf Kosten von „Tōshōgu-300-nensai-Kinenkwai (Praesident: Prinz I. Tokugawa)" wurde ein Gebäude mit einem Pferdestall errichtet. In dieser Abteilung herzustellendes Heilserum wird pro Jahr 60 Liter, eine genügende Menge für die Behandlung von über tausend Fällen betragen. Das Heilserum wird auf Wunsch kostenlos zugeschickt.

Der Zeitpunkt der Injektion: Da das Heilserum nach unserer Erfahrung hauptsächlich spirochaetolytisch und spirochaetozid wirkt und die antitoxische Wirkung unseres Heilserums noch nicht

festgestellt ist, ist das Heilserum möglichst früh nach dem Krankheitsbeginn anzuwenden. Je früher, desto besser, am besten vor dem 5ten Krankheitstage, wo man reichliche Spirochaeten in den Organen vermutet. Dieser bei der Serumbehandlung dieser Krankheit immer zu beachtende Grundsatz ergibt sich aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen über die Infektiosität des Krankenblutes und über die Verteilung der Spirochaeten in den Organen.

Die Beurteilung des Erfolgs irgend einer Behandlungsweise unterliegt grossen Schwierigkeiten. Das ist auch bei der Serumbehandlung der Fall. Diese Beurteilung ist bei den sicher tödlichen unheilbaren Krankheiten sehr leicht. Bei den Krankheiten, bei welchen die Spontanheilungen vorkommen, ist eine peinliche Vorsicht bei der Beurteilung von Heilerfolgen erforderlich. Nun ist der Verlauf der Weilschen Krankheit sehr verschieden. Man trifft verschiedene Stufen von der äusserst leicht verlaufenden atypischen und leichten Form bis zur schwersten Form. Wenn man nur leichte Fälle behandelt, so kommt man zur Fehlschlüsse dass die Serumbehandlung absolut erfolgreich ist. Man soll deswegen immer die Schwere der Krankheit im Auge halten. Und gerade ist die Bestimmung der Schwere bei der Weilschen Krankheit in ihrem Beginn oft nicht leicht. Es ist nicht selten dass sich der als schwere oder mittelschwere Form gedeutete Kranke im späteren Verlaufe als eine leichte sogar als eine atypische Form entpuppt oder die mittelschwere Form in die schwerste übergeht. Die schwerste oder die obere Stufe der schweren Form kann man allerdings meistens schon von Anfang an diagnostizieren. Man beurteilt die Schwere der Weilschen Krankheit am sichersten am 6ten bis 8ten Krankheitstage.

Die Kriterien, die wir zur Beurteilung des Erfolgs der Serumbehandlung benutzten, waren folgende:

i. Das Verhalten der Mortalität,
ii. Der Einfluss des Heilserums auf die Spirochaeten im zirkulierenden Blute,
iii. Ob das Heilserum eine frühere Entwicklung des Immunkörpers veranlasst,
iv. Der Spirochaetenbefund in den Organen der Kranken, welche mit Heilserum behandelt wurden, aber unglücklicherweise starben,
v. Der Einfluss auf die Symptome und den Verlauf der Krankheit.

Unter diesen Kriterien legten wir besonderes Gewicht auf das zweite und dritte, da sie zur Beurteilung der Wirkung der Serumbehandlung sichere objektive Merkmale abgeben und ihre Ergebnisse zur Beurteilung, selbst wenn die Zahl der Fälle gering ist, verwerten lassen, während bei den übrigen Kriterien eine grosse Anzahl von Krankenbeobachtungen nötig ist. Die Beurteilung der Wirkung auf die Symptome und den Verlauf des einzelnen Falles ist schwierig, je früher das Heilserum zur Anwendung kommt, da man nicht weiss, ob der leichtere Verlauf auf die Wirkung des Heilserums zurückzuführen ist oder die Krankheit an sich leicht verlief.

A. Die Behandlung durch die subkutane Injektion des Heilserums.

Die mit dem Heilserum behandelte Fälle betrugen vom April 1915 bis Dezember 1915 35 Fälle, und zwar 23 Fälle in der Klinik und 12 Fälle in einer Kohlenmine behandelt. Darunter befanden sich 6 mit dem Serum von Rekonvaleszenten und 2 mit Pferde- und Rekonvaleszentenserum behandelte Fälle; die übrigen 27 Fälle wurden mit Pferdeimmunserum behandelt. Da die Stärke des Pferdeserums ungefähr der des Rekonvaleszentenserums gleich war, werden wir die Fälle zusammen besprechen. Wir verwendeten das Serum vom 28. Juli, 12. August, 19. September und 11. Oktober vom Pferde Nr. 1.

Das Heilserum ist jetzt viel kräftiger als früher. 0,01 ccm unseres Heilserums, mit der Reinkultur zugleich in die Peritonealhöhle injiziert, schützt ein Meerschweinchen von 200 g Körpergewicht von der Infektion durch 1,0 ccm Reinkultur (10 Spirochaeten in einem Gesichtsfelde). Bei der Behandlung der Kranken dieses Berichtes wurde viel schwächeres Serum angewendet. Das wirksamste Heilserum kam nicht zur Anwendung, da es erst Ende 1915 hergestellt worden und wir seit damals keine Kranken mehr bekommen haben. Seit Mai 1916 injizieren wir das Heilserum intravenös.

Die Dosis des injizierten Heilserums: Anfangs injizierten wir täglich 10 ccm 3 Tage lang. Die Erfahrung an einigen Fällen lehrte uns, dass das Serum in dieser Dosis nicht wirksam ist. Diese Fälle ohne Erfolg sind auch in dieser Mitteilung mitberechnet. Allmählich schritten wir zur Verwendung grösserer Dosen, um schliesslich innerhalb 24 Stunden 60 ccm anzuwenden. 60 ccm werden innerhalb 24 Stunden auf dreimal verteilt in Intervallen von 5–6 Stunden injiziert. Wir injizieren seit Mai 1915 das

Heilserum intravenös und zwar mit gutem Erfolge. Darüber werden wir später berichten. Wir fürchteten anfangs, dass das durch die Auflösung der Spirochaeten auf einmal freigewordene Toxin dem Organismus schaden könnte. Das war aber nicht der Fall.

Die Zeit, in welcher die Serumbehandlung zur Anwendung kam, zeigt folgende Tabelle.

Beginn der Behandlung.

Krankheitstag.	Fälle.
2.	4
3.	4
4.	5
5.	6
6.	8
7.	3
8.	5

Ueber die Hälfte der Fälle kam also zu spät zur Behandlung. Der Ikterus bestand in 24 Fällen schon zur Zeit der Serumbehandlung; 11 Fälle wiesen keinen Ikterus auf, darunter 5 Fälle im ganzen Verlaufe ohne Ikterus.

Nach der Schwere eingeteilt, fanden sich 17 schwere, 17 mittelschwere Fälle und 1 leichter Fall vor.

i. Das Verhalten der Mortalität.

Unter 35 Fällen, die mit dem Heilserum behandelt wurden, starben 7 Kranke. Darunter sind 2 Fälle an einer Komplikation, i. e. 1 Fall am 27. Krankheitstage an eitriger Meningitis, ein anderer Fall nach 2 Monaten an einem Eiterungsprozesse gestorben. Somit haben wir nur 5 Fälle, deren Todesursache nicht auf die Komplikation, sondern auf die Krankheit selbst zurückzuführen ist. Darunter ist ein Fall in moribundem Zustande aufgenommen und am nächsten Tage gestorben, welchen wir hier nicht mitberechnen.

Das in Betracht gezogen beträgt die Mortalität 11,4%. Wenn man 12 in den Kohlenminen beobachtete Fälle ausschliesst und nur die in der Klinik behandelten 23 Fälle berücksichtigt, so beträgt die Mortalität 17,3%.

Die Mortalität der Weilschen Krankheit in Japan beträgt nach Prof. Oguro 40%, nach Prof. Nishi 48%, nach Inada 30,6%. Da wir die Mortalität in den Kohlenminen nicht genau wissen, ver-

gleichen wir die Mortalität der Fälle ohne und mit Seruminjektion in unserer Klinik. Die Mortalität in unserer Klinik betrug bis zum vorigen Jahre 30,6%. Man sieht, dass die Mortalität nach Beginn der Serumbehandlung sich bedeutend, fast auf zwei drittel reduziert hat und die Serumbehandlung somit sehr schöne Erfolge aufzuweisen hat. Wir müssen aber anderseits hervorheben, dass wir im vorigen Jahre seit der Entdeckung des Krankheitserregers verhältnismässig zahlreiche Fälle aufgenommen haben und worunter sich relativ leichte Fälle befinden könnten.

Wir wollen vorläufig deswegen nur auf diese Herabsetzung der Mortalität allein gestützt behaupten, dass unser Heilserum eine auffallende Wirkung auf die Weilsche Krankheit hat, wollen aber das Ergebnis noch zahlreicher kommender Fälle abwarten.

ii. Das Verhalten der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae im zirkulierenden Blute der Kranken nach der Seruminjektion.

Wir möchten hier das Ergebnis der Infektionsversuche mit dem Blute der Kranken ohne Serumbehandlung kurz anführen. Die beigefügte Tabelle zeigt das Ergebnis der Untersuchung, die sich über 68 Fälle erstreckt, und zwar den verschiedenen Krankheitstagen nach.

Tabelle der Infektionsversuche mit dem Blute der Kranken.

Krankheitstag.	Zahl der Krankenfälle.	Negative Fälle der Infektionsversuche.	Positive Fälle der Infektionsversuche.	Prozentsatz der positiven Fälle.
bis 4.	26	0	26	100,0%
5.	12	1	11	91,6%
6.	14	2	12	85,7%
7.	8	4	4	50,0%
8.	4	4	0	0
9.	1	0	1	100,0%
12.	1	1	0	0
18.	1	1	0	0
19.	1	1	0	0

Man sieht dass der Versuch bis zum 4ten Krankheitstage in allen Fällen positiv, am 5ten Tage in 91,6%, am 6ten Tage in 85,7%, am 7ten Tage in 50% positiv, vom 8ten Tage unter 8 Fällen nur einmal am 9ten Tage positiv ausfiel.

Um zu entscheiden, ob das Heilserum in der verwendeten Dosis die Fähigkeit hat, die Spirochaeten im zirkulierenden Blute der

Kranken zu töten und aufzulösen, wurde das Blut vor der Serumbehandlung der Armvene der Kranken entnommen und Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, und nach dem Abschluss der Serumbehandlung wurde das gleiche Verfahren wiederholt. Wenn das Meerschweinchen vor der Serumbehandlung typisch erkrankte und das nach der Serumbehandlung gesund blieb und die letzte Blutentnahme am 4ten Krankheitstag geschah, so kann man schliessen, dass die Spirochaten im zirkulierenden Blute durch die Serumbehandlung vernichtet wurden. Wenn die letzte Blutentnahme am 5ten oder 6ten Tage geschieht, ist die Beurteilung etwas schwieriger, da der Blutinjektionsversuch am 5ten in 8,4% am 6ten Krankheitstage in 14,3% negativ ausfällt. Aber man kann aus der Differenz des Prozentsatzes der Infektionsfähigkeit des Blutes auf die spirochaetozide Wirkung des Serums schliessen.

Die Resultate der Infektionsversuche mit dem vor und nach der Injektion des Heilserums entnommen Blute der Kranken.

Nr.	Krankheitstag der Infektionsversuche bald vor der Heilserum-injektion.	Resultate der Infektionsversuche. Vor der Heilserum-injektion.	Nach der Heilserum-injektion.	Menge des injizierten Heilserums.	Zeitraum von Heilserum-injektion bis zur Blutentnahme.	Krankheitstag der Infektionsversuche nach der Heilserum-injektion.	Positive Resultate der Injektionsversuche nach der Heilserum-injektion.	Positive Resultate der Infektionsversuche ohne Serumbehandlung im allgemeinen.
1	2	+	+	10	30 Std.	3		
2	2	+	−	40	6 „	3	25,0%	100,0%
3	2	+	−	60	24 „	4		
4	2	+	−	40	24 „	4		
5	2	+	−	60	24 „	5		
6	3	+	+	20	24 „	5		
7	3	+	± (unklar)	60	24 „	5		
8	3	+	−	60	24 „	5	42,9%	91,6%
9	4	+	+	20	5 „	5		
10	4	+	+	10	7 „	5		
11	4	+	−	80	12 „	5		
12	5	+	−	20	5 „	5		
13	3	+	± (unklar)	40	4. Tag	6		
14	4	+	−	35	22 Std.	6		
15	5	+	−	40	13 „	6		
16	5	+	+	10	7 „	6		
17	5	+	+	10	24 „	6	66,6%	85,7%
18	5	−	−	60	17 „	6		
19	5	+	+	60	12 „	6		
20	6	+	+	10	3 „	6		
21	6	−	−	10	7 „	6		
22	6	+	−	10	12 „	7		
23	6	+	eins ±	40	15 „	7	33,3%	50,0%
24	6	+	eins −	80	7 „	7		
25	7			60				
26	8			60				
27	8	−	−	10	7 „	8	0	0

Wie man aus der Tabelle sieht, ist unter 4 Fällen, wo das Blut vor der Seruminjektion dem Meerschweinchen gegenüber infektionsfähig war und die Blutentnahme nach der Serumbehandlung am 4ten Krankheitstage geschah, der Infektionsversuch nur in einem Falle positiv ausgefallen. Der Erkrankungsprozentsatz der Meerschweinchen ist demnach nach der Serumbehandlung 25%. Wenn man diese Zahl mit dem Erkrankungsprozentsatz der Meerschweinchen ohne Serumbehandlung (100%) vergleicht, so sieht man eine grosse Differenz, woraus man mit voller Sicherheit schliessen darf, dass das Blut der Kranken nach der Serumbehandlung dem Meerschweinchen gegenüber nicht mehr infektionsfähig ist. Das bedeutet dass das Heilserum die Spirochaeten im zirkulierenden Blute vernichtet hat, oder dass die Spirochaeten die Virulenz verloren, und so das Meerschweinchen nicht mehr infizieren konnten.

Das positive Ergebnis in einem Falle ist auf die ungenügende Dosis des injizierten Heilserums zurückzuführen. Nur 10 ccm war in diesem Falle zur Anwendung gekommen.

Unter 8 Fällen, bei welchen die Blutentnahme nach der Seruminjektion am 5ten Krankheitstag vorgenommen wurde, fällt Fall Nr. 7 wegen der Unklarheit des Infektionsversuches nach der Serumbehandlung aus der Betrachtung aus. Unter 7 Fällen war der Infektionsversuch nach der Serumbehandlung bei 3 Fällen positiv. Somit betrug der Erkrankungsprozentsatz der Meerschweinchen nach der Serumbehandlung 42,9%. Ohne Serumbehandlung ist er am 5ten Krankheitstag 91,6%. Das positive Ergebnis von 3 Fällen ist hier auch auf die ungenügende Dosis des Heilserums zurückzuführen. In diesen Fällen war nur 10 bis 20 ccm injiziert worden. In einem Falle war der Infektionsversuch trotz 20 ccm doch negativ ausgefallen.

Unter 9 Fällen, bei welchen die Blutentnahme nach der Seruminjektion am 6ten Krankheitstag vorgenommen wurde, fallen zwei Fälle (Nr. 18 und Nr. 20) wegen der negativen Resultate der Infektionsversuche vor der Serumbehandlung und ein Fall (Nr. 13) wegen der Unklarheit des Infektionsversuches nach der Serumbehandlung aus der Betrachtung aus. Unter 6 Fällen war der Infektionsversuch nach der Serumbehandlung bis zu 4 Fällen positiv. Somit betrug der Erkrankungsprozentsatz der Meerschweinchen nach der Serumbehandlung 66,6%. Ohne Serumbehandlung ist er am 6ten Krankheitstag 85,7%. Darunter befindet sich ein Fall, der 60 ccm Seruminjektion bekam und dessen Blut nach 20 Stunden dem Meerschweinchen

gegenüber noch infektionsfähig war. Man weiss nicht, warum die Spirochaeten im Blute hier durch das Heilserum nicht vernichtet worden sind.

Am 7ten Krankheitstage betrug der Erkrankungsprozentsatz der Meerschweinchen 33,3% gegenüber 50% ohne Serumbehandlung. Hierunter befindet sich ein Fall als positiv.

Aus diesem Ergebenis können wir schliessen, dass das von uns hergestellten Pferdeimmunserum in geeigneter Dosis die Spirochaeten im zirkulierenden Blute nach einer gewissen Zeit völlig vernichten kann. Es war dies nach der Injektion von 40 bis 60 ccm Heilserum nach 5–6 bis 24 Stunden der Fall. 10 bis 20 ccm Serum war zur Vernichtung der Spirochaeten ungenügend.

iii. Der Einfluss der Serumbehandlung auf das Auftreten des Immunkörpers im Blute.

Wie wir anderswo schon betont haben, ist ein Immunkörper im Blutserum der Kranken innerhalb einer Woche nach dem Krankheitsbeginn in einer durch den Pfeifferschen Versuch nachweisbaren Menge nicht vorhanden. Vom 8ten bis 11ten Krankheitstage an erscheint ein Immunkörper im Blute, obgleich noch unvollkommen, nach dem 12. bis 13. Tag vollkommen, selten am 8. Tag vollkommen. Der Zeitpunkt der Entwicklung des Immunkörpers im Blute scheint je nach dem Individiuum und je nach der Schwere der Krankheit sich verschieden zu verhalten. Als ein unvollkommenes Auftreten des Immunkörpers bezeichnen wir die Fälle, wo die Versuchstiere bei dem Pfeifferschen Versuche die Kontrolltiere 4 Tage oder noch länger überleben. Eine Differenz von 3 Tagen zwischen der Lebensdauer der Versuchs- und Kontrolltiere ist schon als ein unvollkommenes Auftreten des Immunkörpers aufzufassen; aber wir haben die Differenz von 4 Tage als die unterste Grenze der unvollkommenen Immunität angenommen.

Der Zeitpunkt der Entwicklung des Immunkörpers im Blute der Kranken.

Krankheitstag.	Mit dem Serum nicht behandelte Fälle.				Mit dem Serum behandelte Fälle.			
	Vollkomme Entwicklung.	Unvollkomme Entwicklung.	Negativ.	Summe.	Vollkomme Entwicklung.	Unvollkomme Entwicklung.	Negativ.	Summe
6.			3	3	1	1	7	9
7.			5	5		2	3	5
8.	2	2	6	10	3	8	7	18
9.		3	4	7	3	1	2	6
10.		1	2	3	5	5	2	12
11.	1		2	3		1	1	2
12.	3		1	4	3			3
13. an	43			43	7			7

Ein mit dem Heilserum behandelter Fall zeigte am 6. Krankheitstage vollkommenes Auftreten des Immunkörpers im Blute, was man bei den Kranken ohne Serumbehandlung niemals sieht. Wie die Tabelle zeigt, ist bei den mit Heilserum behandelten Fällen in einem grossen Prozentsatze eine vollkommene Entwicklung des Immunkörpers schon am 9. bis 10. Tage zu konstatieren, was bei den Fällen ohne Serumbehandlung erst am 11. bis 12. Tage geschieht. Wenn man dazu die Fälle mit unvollkommener Entwicklung des Immunkörpers mitrechnet, so darf man mit Recht schliessen, dass der Immunkörper in den mit Serum behandelten Fällen verglichen mit den Fällen ohne Serumbehandlung frühzeitiger im Blute auftritt. Was die Beziehung der Serumdosis zur Entwicklung des Immunkörpers anbetrifft, so ist die Beurteilung schwierig, da man die Schwere der Krankheit und die individuellen Verhältnisse mitberücksichtigen muss. Aber im allgemeinen kann man sagen, dass der Immunkörper nach einer grossen Serumdose frühzeitiger sich zu entwickeln anfängt.

iv. Der Einfluss der Serumbehandlung auf die Spirochaeten im Menschenkörper.

Da Dr. Kaneko und Dr. Okuda darüber ausführlich berichten werden, werden wir hier nur eine Skizze anführen. Man kann im allgemeinen sagen, dass der Spirochaetenbefund bei den nach der

Serumbehandlung verstorbenen Fällen im Vergleich zu den ohne Serumbehandlung nach gleicher Krankheitsdauer verstorbenen viel spärlicher ist und die Spirochaeten im Gewebe hochgradigere Degeneration zeigen. Dieser Befund ist in den Nieren und den Herzmuskeln deutlich zu konstatieren.

v. Der Einfluss der Serumbehandlung auf die Symptome und den Verlauf der Krankheit.

Ob die Serumbehandlung einen erkennbaren Einfluss auf das Fieber, den Ikterus und die haemorrhagische Diathese hat, müssen noch weitere Erfahrungen lehren. Bis jetzt haben wir keinen bedeutenden Einfluss gesehen. Nur scheinen Blutungen verglichen mit den Fällen ohne Serumbehandlung weniger häufig vorzukommen. Das Auftreten des Nachfiebers scheint nach der Serumbehandlung häufiger vorzukommen. Auf die Ausscheidung der Spirochaeten im Urin hat die Serumbehandlung keinen deutlichen Einfluss. Nur scheint die Dauer der Ausscheidung der frischen Spirochaeten bei den mit grossen Serumdosen behandelten Fällen kürzer zu sein.

vi. Nebenwirkung.

Wir haben keine Nebenwirkung gesehen. Es trat kein Fieber nach der Seruminjektion auf. Wir haben nur in einem Falle Kopfschmerzen, in einem anderen Falle Ohrensausen und in einem noch anderen Falle ein Exanthem an der Injektionsstelle gesehen. Die Erscheinungen waren sehr geringfügig und verschwanden nach ein bis zwei Tagen vollständig. Häufig wurde über leichte Schmerzen an der Injektionsstelle geklagt, die am nächsten Tage schon verschwanden.

B. Die intravenöse Anwendung des Heilserum.

Seit Mai 1916 behandeln wir die Weilsche Krankheit hauptsächlich mit der intravenösen Injektion des Heilserums. Die vom Mai 1916 bis zum November 1916 auf diese Weise behandelten Fälle betrugen 41. Sie sind alle in die Klinik aufgenommen und genau klinisch beobachtet worden. Wir konnten bei der intravenösen Injektion viel besseren Erfolg als bei der subkutanen bekommen. Das ist selbstverständlich, da die Heilwirkung eines Serums nach BERGHAUS bei direkter Einverleibung in die Blutbahn 500 mal grösser als bei der subkutanen ist. Das Heilserum wurde

wie gewöhnlich in die Armvene injiziert. Es wurde 2–3 ccm als Vorinjektion in die Brust oder in den Oberschenkel subkutan injiziert. Zwei bis drei Stunden danach geschah erst die intravenöse Injektion.

Heilserum Nr. II (gewonnen am 26. Februar 1916), Nr. VI (gewonnen am 7. August 1916), Nr. VII (gewonnen am 7. August 1916) und Nr. VIII (gewonnen am 19. August 1916) kamen zur Anwendung. Die folgenden Tabellen zeigen die Stärke der spirochaetoziden und -lytischen Wirkung dieser Heilseren.

Tabelle des Titers der Heilseren.

Nr. des Heilserums.	Pfeiffersche Versuche:		Weiterer Verlauf.	Bemerkung.
	Menge des Heilserums.	Zahl der Spirochaeten.		
II	0,005 ccm	Leberemulsion (10 Spr. in 1 G.F.) 1 ccm	Am 12. Tage an Ikterus gestorben.	Das Kontrolltier starb am 4. Tage an Ikterus.
	0,01 ccm	do.	Am 18. Tage ohne Ikterus gestorben Sektionsbefund negativ.	do.
VI	0,01 ccm	do.	Ueber einen Monat gesund.	do.
VII	0,01 ccm	do.	Am 10. Tage an Ikterus gestorben.	do.
	0,03 ccm	do.	Ueber einen Monat gesund.	do.
VIII	0,01 ccm	do.	do.	do.

Die Versuche wurden mit den sterilen Seren ohne Karbolzusatz angestellt. Aus der Tabelle sieht man dass Nr. II, Nr. VI und Nr. VIII wirksamer als Nr. VII sind. Wir werden später wieder darauf eingehen.

Die Injektionsdosis. Wir injizierten unabhängig von der Schwere der Krankheit meistenfalls 60 ccm Heilserum intravenös, bald die ganze Menge innerhalb 24 Stunden, bald 40 ccm innerhalb eines Tages, dann übrige 20 ccm am nächsten Tag, bald je 20 ccm 3 Tage lang. Diese verschiedenen Injektionsweisen wurden vorgenommen um zu entscheiden, in welcher Weise der beste Erfolg zu erzielen ist. Wir können heute aber noch nicht bestimmt sagen, welche von den obengenannten drei Injektionsweisen vorzuziehen ist. Man muss das

Ergebnis der Beobachtung an zahlreichen Fällen abwarten. Jedenfalls können wir je nach der Schwere der Krankheit die Injektionsdose bestimmen. Die ganze Menge (60 ccm) ist für die Behandlung der leichten Form und der leichteren Fällen der mittelschweren Form nicht nötig, obgleich wir in einem Papierkästchen 60 ccm für eine Person liefern. Die Injektion von 40 ccm, resp. 20 ccm, ist genügend.

Der Zeitpunkt der Injektion: Hat einen bedeutenden Einfluss auf den Verlauf der Krankheit. Wie wir oftmals betont haben, wirkt das Heilserum spirochaetozid und -lytisch. Da die antitoxische Eigenschaft des Heilserums noch unbekannt ist, ist ein guter Erlolg der Serums zu erwarten, wenn die Injektion im Beginn der Erkrankung, womöglich vor dem 5ten Krankheitstag erfolgt. Aber nach dem Ergebnis der klinischen Untersuchungen beurteilt, wie wir unten näher auseinandersetzen werden, ist ein erkennbarer Erfolg durch die intravenöse Injektion bis zum 6ten Krankheitstage zu bekommen. Wir konnten viele solcher Fälle nicht bekommen. 4 Fälle wurden am 3. Krankheitstage, 9 Fälle am 4., 6 Fälle am 5., 7 Fälle am 6. Tage intravenös behandelt. Die im späteren Zeitpunkt aufgenommenen Kranken wurden anfangs auch mit der intravenösen Injektion behandelt, später nicht mehr. 12 Fälle zeigten zur Zeit der Aufnahme keinen Ikterus an der Haut. Bei den 4 Fällen davon konnte man an den Konjunktiven geringe gelbe Färbung konstatieren. Unter diesen 12 Fällen verliefen 6 im späteren Verlaufe auch ohne Ikterus. Nach der Schwere der Krankheit eingeteilt, wurden 6 leichte, einschliesslich atypische, 9 mittelschwere und 26 schwere und schwerste Fälle behandelt. Zur Zeit, wo wir die intravenöse Behandlung ausführten, fanden sich in der Klinik 11 ohne Seruminjektion behandelte Fälle, und zwar 4 atypische, 1 leichter, 6 mittelschwere und keine schwere Fälle. Man sieht daraus, dass hauptsächlich schwere und mittelschwere Fälle der Serumbehandlung unterzogen wurden.

Das Lebensalter der Kranken: Behandelt wurden 9 Fälle von 16–20 Jahren, 9 Fälle von 21–30 Jahren, 6 Fälle von 31–40 Jahren, 10 Fälle von 41–50 Jahren, 4 Fälle von 51–60 Jahren, 3 Fälle über 60 Jahren.

i. Die spirochaetozide und -lytische Wirkung des Heilserums bei der intravenösen Anwendung.

Falls man bei den Kranken die Spirochaeten im peripheren Blute mittelst Dunkelfeldbeleuchtung leicht nachweisen kann, so kann man

die spirochaetolytische und -zide Wirkung des Heilserums bei der intravenösen Anwendung desselben direkt ohne Anwendung der Infektionsversuche am eklatantesten demonstrieren. Bis jetzt sahen wir unter über hundert Fällen nur zwei solche Fälle. Es seien hier diese zwei Fälle besonders besprochen.

Nagano, ein 65 j. Mann. Er erkrankte am 1. Mai plötzlich und wurde am 4. Mai am 4ten Krankheitstage in die Klinik aufgenommen. Bei ihm wiesen wir ziemlich viele Spirochaeta icterohaemorrhagiae im Blute direkt mittelst Dunkelfeldbeleuchtung nach, d.h. 14–16 Exemplare pro 65–70 Gesichtsfeldern. So zahlreiche Spirochaeten im Blute haben wir bis jetzt zum ersten Male gesehen. Es ist die Regel, dass man im frischen Präparate Spirochaete nicht leicht findet. Der Spirochaetenbefund vor und nach der Seruminjektion war folgender:

2^h p.m. Spirochaeten im Blute: 14–16 Exemplare in 65–70 Gesichtsfeldern.
3^h p.m. 17 ccm Heilserum Nr. II subkutan injiziert.
6^h p.m. 14–16 Exemplare in 65–70 Gesichtsfeldern.
7^h p.m. Spirochaeten 10-16 Exemplare in 65–70 Gesichtsfeldern.
8^h p.m. 20 ccm Heilserum Nr. II intravenös injiziert.
10^h p.m. keine Spirochaete in 2 Präparaten gefunden.
12^h p.m. keine Spirochaete in 3 Präparaten gefunden.
$1^h\,30'$ a.m. keine Spirochaete in 1 Präparate gefunden.
1^h a.m. 2,0 ccm Blut des Kranken in die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert. Das Meerschweinchen bleibt gesund (14/V).
$8^h\,30'$ a.m. 3,0 ccm Blut des Kranken in die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert. Das Meerschweinchen bleibt gesund.

Also zwei Stunden nach der intravenösen Injektion konnten wir keine Spirochaeten mehr nachweisen. Dieser Befund der spirochaetoziden und -lytischen Wirkung des Heilserums beim Menschen ist dem Befunde völlig gleich, den wir bei den experimentell erkrankten Meerschweinchen nach der Injektion des Heilserums konstatiert haben.

Mizukami, ein 47 j. Mann. Am 4. November 1916 wurde er am 3ten Krankheitstage in die Klinik aufgenommen. Es war eine schwerste Form. Im Blute fand man mittelst Dunkelfeldbeleuchtung 1 Exemplar Spirochaete pro 70–140 Gesichts-

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

feldern. Eine Stunde nach der intravenösen Injektion des Heilserums Nr. VI fand man keine Spirochaete in 2 Präparaten mehr. Daher wurde je 1 ccm Blut der Armvene entnommen und zwei Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Die Meerschweinchen bekamen aber einen bis zwei Tage später den Kontrolltieren vor der Seruminjektion gegenüber eine typische Erkrankung. Obgleich man keine Spirochaeten in zwei Blutpräparaten fand, war das Blut doch infektionsfähig. Aus diesen Versuchen sieht man wie kräftig unser Serum spirochaetolytisch wirkt.

Bei den übrigen 39 Fällen waren die Spirochaeten im Blute mittelst Dunkelfeldbeleuchtung nicht leicht zu finden. Wir stellten deswegen wie bei der subkutanen Applikation vor und nach der Seruminjektion die Infektionsversuche an.

Wenn man die Resultate der Infektionsversuche nach der Nummer des Serums und dem Krankheitstage der Seruminjektion in einer Tabelle zusammenstellt, so zeigt sich Folgendes.

Kr. tag. / Nr. des Heilserums.	3. Tag.		4. Tag.		5. Tag.		6. Tag.		7. Tag.	
	Positive Resultate der Infektionsversuche.									
	Vor d. Inj.	Nach d. Inj.	Vor d. Inj.	Nach d. Inj.	Vor d. Inj.	Nach d. Inj.	Vor d. Inj.	Nach d. Inj.	Vor d. Inj.	Nach d. Inj.
II			4	0	1	0	1	0	1	0
VI	1	1	1	0	3	0			1	0
VII	3	1	4	3	1	1	1	1		
VIII			1	1			1	0		

Dabei sind die Fälle, bei welchen die Infektionsversuche vor der Seruminjektion negativ waren, aus der Tabelle ausgelassen. Man sieht dass Nr. II und Nr. VI sehr kräftig spirochaetozid und -lytisch wirkten. Nr. VII war weniger wirksam als die übrigen. Obgleich die Infektionsversuche nach der Injektion von Heilserum Nr. VII positiv waren, bekamen die Versuchstiere nach der Seruminjektion viel später als die vor der Seruminjektion eine typische Erkrankung. Die Differenz der Lebensdauer der Versuchstiere zwischen beiden betrug 3–7 Tage, so bei den Fällen Nr. 10, 11, 12, 13, 20 und 27. Nur der Fall 1 und 4 machten Ausnahme. Man sieht daraus, dass das Serum schon nach 3 Stunden doch ziemlich wirksam gewesen ist, wenn es auch bei diesen 6 Fällen innerhalb dieser Zeit die Spirochaeten im Blute nicht voll-

ständig vernichten konnte. So ist es auch beim Serum Nr. VIII.

Der Zeitraum welcher nach der Heilseruminjektion bis zur Blutentnahme verstrich, schwankte zwischen 3 und 18 Stunden. In den meisten Fällen betrug er 3 Stunden.

Nach der Heilseruminjektion bis zur Blutentnahme.	Infektionsversuche vor der Heilseruminjektion.	Infektionsversuche nach der Heilseruminjektion.
1-3 Stunden	+ 19	− 13 + 6
über 5 Stunden	+ 5	− 4 + 1

Man sieht daraus, dass das Heilserum mit obenerwähntem Titer in der Dosis von 20 ccm bei der intravenösen Anwendung nach 3 Stunden die Spirochaeten im peripheren Blute vollständig vernichten kann.

ii. Das Verhalten des Immunkörpers im Blute.

Wegen des Mangels an Meerschweinchen konnten wir die Pfeifferschen Versuche mit den nach der Heilseruminjektion entnommenen Blutseren der Kranken noch nicht anstellen. Wir werden später darüber berichten.

iii. Das Verhalten der Mortalität.

Die Gesamtmortalität bei der intravenösen Injektion betrug 23,7%. Unter 41 Fällen starben 12. Einen Fall, der nach dem Ueberstehen der Krankheit am 55. Tag an Komplikation starb und einen Fall, welcher in moribundem Zustande in die Klinik eingeliefert wurde und nach 29 Stunden starb und bei welchem die Spirochaeten im Blute mittelst Dunkelfeldbeleuchtung reichlich nachgewiesen wurden, weiter einen anderen Fall, der am 10ten Krankheitstag in moribundem Zustande aufgenommen und nach 31 Stunden starb, rechnen wir hier nicht mit. Die Mortalität der ohne Seruminjektion behandelten Fälle betrug in unserer Klinik 30,6%. Bei der subkutanen Injektion war sie 17,3%. Die niedrigere Mortalität bei der subkutanen Injektion ist vielleicht auf den Umstand zurückzuführen, dass bei den vor dem 8. Tage aufgenommenen Kranken nur 5 Kranken von über 40sten Lebensjahre subkutan behandelt wurden, während sich bei der intravenösen Injektion 12 Fälle von über 40 Jahren befanden.

Da bei der mittelschweren und leichten Form kein Todesfall ausser durch die Komplikation vorkommt, wollen wir nur die schweren Formen in Betracht ziehen. Da das Heilserum nur im Anfangsstadium wirken kann, so hat man die nach dem 6. Krankheitstage aufgenommenen Kranken aus der Berechnung auszulassen. Die Mortalität bei den vor dem 7ten Tag aufgenommenen ohne Serum behandelten Fällen betrug 57,1%, bei der subkutanen Applikation des Serums 40,0%, bei der intravenösen 38,5%.

Man sieht, dass die Gesamtmortalität, besonders die Mortalität bei der schweren Form bei der intravenösen und subkutanen Applikation bedeutend niedriger als bei den ohne Serum behandelten Fällen ist.

Wenn man die unten aufzuzählenden Faktoren mitberücksichtigt, so wird dos Urteil über den guten Erfolg noch günstiger. Bei der Beurteilung des Erfolgs der subkutanen Injektion nahmen wir absichtlich wenig Rücksicht auf diesen Faktoren, da die Zahl der behandelten Fälle nicht gross war. Man sollte eigentlich bei der Beurteilung des Erfolgs die die Prognose stark beeinflussenden Faktoren mitberücksichtigen. Dahin sind das Lebensalter der Kranken, die Schwere der Krankheit, die Jahreszeit des Vorkommens, das Potatorium und vor allem der Krankheitstag der ersten Serumbehandlung zu zählen. Man hat auch zu berücksichtigen, ob die Fälle epidemisch gehäuft auf einmal aufgetreten sind oder nicht. Was ausserdem die Beurteilung des Erfolgs erschwert, ist, dass man die Schwere der Krankheit manchmal im Beginn der Krankheit nicht ganz fest bestimmen kann. Am 6ten oder 8ten Krankheitstag begeht man bei der Prognosestellung selten den einen Fehler. Die folgende Tabelle zeigt den Einfluss des Lebensalters auf die Prognose.

Die Tabelle der Mortalität in verschiedenem Lebensalter.

Lebensalter.	bis 20 J.	21–30 J.	31–40 J.	41–50 J.	51–60 J.	über 60 J.	
Inada.	12,5%	21,0%	23,5%	21,4%	75,0%	50,0%	ohne Serum
Nagao.	60,0%	17,9%	20,0%	35,0%	50.0%	75,0%	behandelte Fälle
intravenös behandelte Fälle.	0	12,5%	0	42,8%	33,3%	100,0%	

Durch die intravenöse Seruminjektion bei den Kranken (am 3.–7. Tage aufgenommenen) vor dem 40sten Lebensjahre ist nur ein Todesfall unter 21 Fällen (4 leichten, 7 mittelschweren und 10 schweren Fällen) vorgekommen. Und dieser Fall wurde am 7. Krankheitstag in die Klinik eingeliefert. Bei den 12 Kranken (2 leichte und 10 schwere) über 40 Jahren starben 7. Vor dem 40sten Lebensjahre ist ein guter Erfolg der intravenösen Injektion zu verzeichnen. Im Alter über 40–50 Jahren sah man keinen Erfolg.

iv. Der Einfluss der intravenösen Serumbehandlung auf die Spirochaeten im Menschenkörper. (Kaneko und Okuda).

Hier braucht man nicht viel zu sagen. Die spirochaetolytische Wirkung des Heilserums auf die Spirochaeten im Menschengewebe ist ausgeprägter als bei der subkutanen Injektion. Hierüber werden Kaneko und Okuda am Ende deises Kapitels genauer berichten.

v. Der Einfluss der Serumbehandlung auf die Symptome und den Verlauf der Krankheit.

Der Einfluss auf die Schwere der Krankheit: Je früher die intravenöse Injektion geschieht, desto kürzer und milder scheint der Verlauf zu werden. Wie wir vorhin schon oftmals betont haben, ist die Beurteilung der Schwere der Krankheit in ihrem Beginn oft nicht leicht. Wir sahen einen als mittelschwere und einen anderen als leichte Form angesehenen Fall nach der Injektion in die atypische Form übergehen. Man weiss aber nicht, ob das auf die Wirkung des injizierten Serums zurückzuführen war oder die Krankheit an sich ohne Seruminjektion leicht verlaufen wäre.

Auf das Fieber scheint das Heilserum wenig Einfluss auszuüben, auch bei den Fällen wo die Injektion ziemlich frühzeitig geschah.

Auf die Dauer des Ikterus hat die intravenöse Injektion des Heilserums einen unleugbar günstigen Einfluss. Die Grenze des Verschwindens des Ikterus kann man an der Haut und Schleimhaut nicht scharf bestimmen, da die Anaemie im Rekonvaleszenzstadium hinzutritt. Wir haben deswegen das Verschwinden der Gmelinschen Probe im Harn als die Grenze des Ikterus angenommen. Wir zogen diese grobe Probe der feineren vor. Der Ikterus dauert bei den ohne Seruminjektion behandelten Fällen bei den schweren

Fällen meist über 20 Tage, sogar häufig über 30 Tage und bei den mittelschweren 14 bis 30 Tage, manchmal über 30 Tage. Bei den Fällen von subkutaner Serumbehandlung dauerte der Ikterus ebenso lang. Man konnte keinen günstigen Einfluss auf die Dauer des Ikterus bei der subkutanen Injektion konstatiren, auch nicht bei den Fällen, bei welchen die Injektion am 3. oder 4. Krankheitstage geschah. Bei den Fällen von intravenöser Injektion war die Dauer des Ikterus viel kürzer. Der Ikterus verschwand in den meisten Fällen der schweren Form innerhalb 20 Tagen, im frühesten Falle am 13ten Tage, was man bei den ohne Seruminjektion behandelten Fällen und bei den Fällen von subkutaner Serumbehandlung niemals sieht. Bei den schweren Fällen, welche vor dem 6. Krankheitstage die intravenöse Injektion bekamen, sahen wir nur zweimal die Dauer von über 20 Tage. Die längste Dauer des Ikterus betrug bei der mittelschweren Form 12–14 Tage. Wenn die Injektion spät nach dem 6ten bis 7ten Tage geschieht, so ist die Dauer des Ikterus ebenso lang wie bei den ohne Seruminjektion behandelten. Ob die intravenöse Injektion am 1sten und 2ten Krankheitstage das Auftreten des Ikterus vollkommen unterdrücken kann, können wir nicht bestimmt sagen; nach unseren Erfahrungen scheint das unwahrscheinlich zu sein. Unter den am 3. und 4. Tag behandelten 8 Fällen, welche damals noch keinen Ikterus zeigten, blieben 3 ohne Ikterus. Die übrigen 5 Fälle bekamen Ikterus.

Die Intensität des Ikterus ist bei den Fällen der intravenösen Injektion viel geringer. Wir sehen seit Einführung der intravenösen Injektion selten jene bekannte Mikanfarbe oder jenen safrangelben intensiven Ikterus. Dasselbe gilt von den Sektionsfällen.

Auf die Blutungen hat die Seruminjektion ebenfalls einen unverkennbaren Einfluss. Bei der subkutanen Injektion konnten wir schon diese Wirkung etwas sehen. Hautblutungen kommen ebenfalls vor, aber nicht so ausgeprägt. Der Prozentsatz der Petechien bei den intravenös behandelten Fällen betrug 70,7%, bei den ohne Serum behandelten Fällen 72,2%. Obgleich der Prozentsatz der Blutungen gleich ist, ist doch die Dauer bei den ersteren viel kürzer. Bei den letzteren dauerten die Petechien in der Hälfte der Fälle über 10 Tage, während sie bei den ersteren (bei den am 1.–6. Krankheitstage aufgenommenen) nur in einem Drittel über 9 Tage vorhanden waren. Die Zahl und die Grösse der Petechien sind auch geringer. Die

Nasenblutung kommt ebenso häufig vor. Bei den Serumfällen betrug sie 29,3%, bei den ohne Serum behandelten 32,7%. Schleimhautblutungen wie Blutungen aus dem Zahnfleisch und aus der Zunge, Blutbeulenbildung an der Mundschleimhaut scheinen bei den frühzeitig mit intravenöser Injektion behandelten Fällen seltener vorzukommen. Darmblutungen sind auch seltener anzutreffen. Hier geben wir eine Tabelle des Prozentsatzes der Blutungen bei den ohne Serum behandelten, intravenös behandelten im ganzen und frühzeitig intravenös behandelten Fällen. Um zu entscheiden, ob dabei alles auf die Wirkung des Serums zurückzuführen ist, muss das Ergebnis noch zahlreicherer Beobachtungen zeigen.

	Ohne Serum behandelte Fälle.	Fälle mit intravenöser Seruminjektion.	Dieselbe (am 3.–6. Krankheitstage aufgenommene 26 Fälle).
Zungen-, Zahnfleisch-, Wangen-, Lippen-, Gaumenblutungen.	43,5%	41,5%	30,6%
Darmblutungen.	30,2%	22,0%	15,3%
Hämatemesis.	11,3%	9,7%	7,6%
Blutiger Auswurf.	15,1%	7,3%	7,6%
Petechien.	72,2%	70,7%	69,2%

Einen deutlichen günstigen Einfluss des Heilserums auf die Pulsfrequenz haben wir nicht gesehen. Nur die Arhythmie kam seltener vor (20%), während wir sie bei den ohne Serum behandelten Fällen in 50% sahen.

Komplikation von Eiterungsprozesse wie Parotitis, Hautabszess fanden wir in 14,6% (bei den am 3.–6. Krankheitstage aufgenommenen in 4,9%), bei den ohne Serum behandelten Fällen in 24,0% der Fälle. Man sieht dass die Komplikation wie Eiterungsprozesse bei den frühzeitig behandelten Fällen bedeutend reduziert ist.

Nachfieber kam hier häufiger vor (34,1%). Bei den ohne Serum behandelten Fällen sahen wir es in 28,2%. Dieses häufigere Vorkommen ist vielleicht darauf zurückzuführen, dass die schwersten und schweren Fälle öfters als die ohne Seruminjektion behandelten gerettet werden. Da die Lebensgefahr den Kranken bekanntlich in den

meisten Fällen zwischen dem 8. und 18. Krankheitstag droht, und das Nachfieber gewöhnlich am 13.–15. Krankheitstag beginnt, so trifft man kein Nachfieber bei letalem Ausgang. Wenn der Mortalitätsprozentsatz geringer wird, so muss man häufiger dem Nachfieber begegnen.

Die Nebenwirkungen: Wir sahen bei der Injektion von Nr. VII zweimal, bei der von Nr. II einmal eine mit Frösteln einsetzende Temperatursteigerung. Ausserdem kam uns ein Serumexanthem beim Serum Nr. II dreimal vor. Anaphylaktische Erscheinung sahen wir nie.

Die Verteilung der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae in den Organen bei den mit intravenöser Injektion des Heilserums behandelten Menschenfaellen.

(Kaneko und Okuda.)

Unsere Materialien bestehen aus 7 Sektionsfällen. Wir ziehen nur die Fälle, welche die intravenöse Injektion vor dem 8. Krankheitstag bekamen, hier in Betracht. Die Verteilung der Spirochaeten in den Organen ist bei diesen Fällen etwas anders als die bei den ohne Seruminjektion behandelten, welche von uns im X Kapital schon genau beschrieben wurde. Wir geben zunächst eine übersichtliche Tabelle, welche die Spirochaetendichtigkeit in den Organen bei diesen Fällen zeigt. Unten geben wir die Spirochaetendichtigkeit der 4 ohne Seruminjektion behandelten Fälle. Diese 4 Fälle verliefen ohne Komplikation.

Tabelle.

Nr.	Name.	Alter.	Geschlecht.	Krankheitstag der Serum-injektion.	Menge des Serums.	Krankheitstag des Todes.	Leber.		Niere.		Nebenniere.	Milz.	Lymphdrüse.	Wurmfortsatz u. Magendarm.	Pankreas.	Lunge.	Herz.	Harnblase.	Prostata.	Muskel.
							Extrazellular.	Intrazellular.	Interstitium.	Harnkanälchen.										
1	H.F.	30	♂	V	20ccm	V	−	−	+	−	−	−	−	+	−	−	+		−	−
2	I.F.	57	♂	IV V	20 „ 20 „	VI	−	−	+	+	−	−		+	−		+	+	−	+
3	F.M.	56	♀	VI VII	20 „ 20 „	VIII	−	−	+	+	+	−	−	−	−	−	+	−		−
4	G.M.	50	♂	V VI VII	20 „ 20 „ 20 „	IX	−	−	+	+	−	−	+	−	−	−	+		−	−
5	G.M.	30	♂	VII VIII–X	20 „ 40 „	XI	−	−	+	+		−	−	−	−	−	−			+
6	S.M.	47	♂	III IV V–VI	20 „ 20 „ 20 „	XI	−	−	−	+	−	−	−	+	−	−	−		−	−
7	H.K.	73	♀	IV V	20 „ 20 „	XI	−	+	+	+		−	−	+		−	−			−
	S.C.	59	♂			VI	+++	+	++	+	++	+			+	+				
	M.M.	45	♂			VII	+	+	++	+		+	+	+	++	+	++	+	++	+
	T.T.	28	♂			VIII	−	+	+++	+	+	+	+	+++	+	−	++	++	++	+
	M.S.	14	♀			X	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+

+ bedeutet äusserst spärliche Spirochaeten. 1 bis einige Exemplare in einem Präparat. + spärliche Spirochaeten. Die Spirochaeten sind relativ leicht zu finden. Ueber 10–20 Exemplare in einem Präparat oder 1 Exemplar in mehreren Gesichtsfeldern. ++ relativ zahlreiche Spirochaeten. Man kann in einem oder einigen Gesichtsfeldern 1 bis einige Spirochaeten finden. Fast unzählbare Exemplare in einem Präparat. +++ zahlreiche Spirochaeten. Hier trifft man fast in jedem Gesichtsfeld einige, oder hie und da in einem Gesichtsfeld unzählbare Exemplare. — negativen Befund der Spirochaeten in einem oder mehreren Präparaten.

Wie die Tabelle zeigt, sind die Spirochaeten in den Organen bei den Serumfällen im Gegensatze zu den Kontrollfällen, bedeutend spärlich vorhanden. Bei den Serumfällen kann man konstant in den Nieren, häufig in den Herzmuskeln, dem Wurmfortsatze und nur in einem Falle in der Leber, den Nebennieren, den Lymphdrüsen und in zwei Fällen in den Muskeln usw. die Spirochaeten nachweisen. Aber die Zahl der Spirochaeten ist sehr spärlich und die Spirochaeten zeigen verschiedene hochgradige Degenerationen. In der Leber konnten wir schon fast keine Spirochaeten nachweisen (1 Fall ausgenommen), während wir bei den Kontrollfällen in diesen Stadien die Spirochaeten, wenn auch spärlich, noch nachweisen können. In einem am 6. Tag gestorbenen Kontrollfalle konstatierten wir sogar sehr dichte Verteilung der Spirochaeten in der Leber. Die Milz, das Pankreas und die Lungen etc. liessen auch keine Spirochaeten nachweisen. Aus diesem Befunde kann man sagen, dass unser Heilserum die Spirochaeten in den Organen sicher vernichtet d.i. auf die Gewebsspirochaeten spirochaetolytisch und spirochaetozid einwirkt. Die Spirochaeten in den Nieren sind gegen das Heilserum relativ widerstandsfähig. Sie sind locker verteilt.

Da die Spirochaeten im Rekonvaleszenzstadium auch bei den ohne Seruminjektion behandelten Fällen aus den Organen, mit Ausnahme der Niere, fast vollständig verschwinden, so kann man in diesem Stadium den Spirochaetenbefund bei Serum- und Nichtserumfällen nicht genau vergleichen. Die Spirochaeten in den Nieren werden in Rekonvaleszenzstadium auch bei Serumfällen oft in reichlicher Anzahl gefunden.

Bei der subkutanen Injektion des Heilserums ist das Verschwinden

der Spirochaeten nicht so ausgeprägt wie bei der intravenösen Injektion. Die Art und Weise des Verschwindens der Spirochaeten ist aber fast dieselbe.

* * *

Literatur.

Ōguro, Ueber die Weilsche Krankheit als endemische Krankheit in Saga, Tokyo Igakukai Zasshi, XXIV, Nr. 23, 1910.

Nagao, Ueber die sog. Weilsche Krankheit in Chiba, Igaku Chuō Zasshi, Bd. XIII, Nr. 2, 1915.

Iida, Beiträge zur Kenntniss der Weilschen Krankheit, I. Mitteilung, Tokyo Iji Shinsshi, Nr. 1915–1916, 1915.

Iida, Beiträge zur Kenntnis der Weilschen Krankheit, II. Mitteilung, Tokyo Iji Shinshi, Nr. 1924 und 1927, 1915.

Iida, Beiträge zur Kenntniss der Weilschen Krankheit, Verhandlungen des Japanischen Kongresses für Innere Medizin, Bd. III, Nr. 3, 1915.

Kobayashi, Ueber die Spirochaetosis ictero-haemorrhagica in Niigata, Iji Shimbun, 935, October 1915.

Sawazaki, Ueber die Weilsche Krankheit bei Nagaoka, Jikken Ihō, Bd. II, Nr. 17, 1916.

Martin und Pettit, Trois cas de spirochetose ictero-hemorragique en France, Bulletin de l'Academie de Medecine, Seance du 10 Octobre 1916.

Uhlenhuth und Fromme, Medizinische Klinik, 1915.

Hübener und Reiter, Beiträge zur Aetiologie der Weilschen Krankheit, Deutsche Medizinische Wochenschrift, Nr. 43, Oktober 1915.

Hecker und Otto, Beitrag zur Lehre von der sog. Weilschen Krankheit, Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens Heft 46, 1911.

Schittenhelm, Ueber einen Fall von Weilscher Krankheit, Münch. med. Wochens. 1902.

Kodama, Verhandlungen der Japanischen Hygienischen Gesellschaft, 1916.

Nishi, Ueber das Gelbesfieber in Kagoshima, Rinshō Igaku, Bd. I. Nr. 1.

Itō und Matsuzaki, Ueber die Reinkultur des Erregers, der Spirochaete, der sog. Weilschen Krankheit, Tokyo Igakkai Zasshi, Bd. XXIX. Nr. 23. Dezember 1915.

Schott, Münchener Medizinische Wochenschrift, 1916.

Inada und Ido, Eine zusammenfassende Mitteilung über die Entdeckung des Erregers (Eine neue Species Spirochaeta) der Weilscher Krankheit, Tokyo Ijishinshi, Nr. 1908. 13ten Februar 1915.

Inada und Ido, Mitteilung über den Erreger der Weilschen Krankheit, Tokyo Ijishinshi, Nr. 1920–1921. Mai 1915.

Inada und Ido, Weilsche Krankheit in Chiba, Tokyo Ijishinshi, Nr. 1920, Juni 1915.

Nishida, Ōdan-eki und ihre Ursache, Spirochaete, Tokyo Ijishinshi, Nr. 1920. Juni 1915.

Inada und Kaneko, Mitteilung des pathologisch-anatomischen Teils der Tierexperimente bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, Chūgai Ijishimpō, Nr. 849, August 1915; Verhandlungen des Japanischen Kongresses für innere Medizin, III, Nr. 3; Verhandlungen der Japanischen Pathologischen Gesellschaft, V. Tagung 1915.

Inada, Ido und Hōki, Tierexperimente über die Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, Chūgai Ijishimpō, Nr. 852, September 1915; Verhandlungen des Japanischen Kongresses für innere Medizin, III, Nr. 3.

Ido, Hōki und Itō, Ueber die Ausscheidungswege der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae, Ijishimbun, Nr. 931, August 1915.

Ido und Hōki, Ueber die Invasionspforte der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae, Verhandlungen des Japanischen Kongresses für innere Medizin, III, Nr. 3; Iji Shimbun, August 1915, Nr. 932.

Inada und Ido, Ueber die Reinkultur der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae, Saikingaku Zasshi, Nr. 239, August 1915.

Hōki und Itō, Ueber die Immunität bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, Igaku Chūo Zasshi, Nr. 113, September 1915.

Kaneko, Die Verteilung der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae im Menschenkörper, Tokyo Ijishinshi, Nr. 1932–1936, September 1915.

Kaneko und Okuda, Zur pathologischen Anatomie der Lymphdrüsen im Frühstadium und die Verteilung der Spirochaeten in denselben, Tokyo Ijishinshi, Nr. 1940–1945, Oktober 1915.

Inada, Ido, Kaneko, Hōki und Itō, Spirochaetosis ictero-haemorrhagica. Die Aetiologie, Pathologische Anatomie, Pathologie, Symptomatologie, Diagnose, Prophylaxis und Therapie, Nisshin Igaku, Bd. V, Nr. 1, September 1915.

Ido, Hōki, Itō und Wani, Prophylaxis der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, insbesondere die experimentelle Grundlage der Schützimpfung, Iji Shimbun, Nr. 940, Dezember 1915.

Kaneko und Okuda, Die Verteilung der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae im Frühstadium der Krankheit im Menschenkörper, Tokyo Iggakkai Zasshi, XXX. Nr. 2, Januar 1916.

Ido, Hōki, Itō und Wani, Die Mitteilung über die Ausführung der Prophylaxis der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica durch die Vaccininjektion, Tokyo Ijishinshi, Nr. 1964, Mai 1916.

Inada, Ido, Hōki, Kaneko und Itō, The Etiology, Mode of Infection, and specific therapy of Weil's disease (Spirochaetosis ictero-haemorrhagica), The Journal of Experimental Medicine, Vol. XXIII, Nr. 3, March 1, 1916.

Ido, Hōki, Itō und Wani, Die Ratte als der Träger der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae und ihre Rolle bei der Infektion des Menschen mit dieser Krankheit. Ein Beitrag über die Prophylaxis der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, Tokyo Ijishinshi, Nr. 1978–1979, Juni 1916.

Inada, Ido, Hōki, Itō und Wani, Die Serumbehandlung der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, Jikken Ihō, Nr. 22, Juli 1916.

Inada, Ido, Hōki, Itō und Wani, The Serum treatment of Weil's disease (Spirochaetosis ictero-haemorrhagica), The Journal of Experimental Medicine, Vol. XXIV, Nr. 5, November 1, 1916.

Ido, Hōki, Itō und Wani, The Prophylaxis of Weil's disease (Spirochaetosis ictero-haemorrhagica). The Journal of Experimental Medicine, November 1, 1916, Vol. XXIV, Nr. 5.

Inada, Zur Klinik der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, Verhandlung des Japanischen Kongresses für innere Medizin IV. Nr. 8, November 1916.

Kaneko, Ueber die Verteilung der Spirochaeta ictero-haemorhaeiae im Menschenkörper, Verhandlung des Japanischen Kongresses für innere Medizin IV. Nr. 8. November 1916; Verhandlungen der Japanischen Pathologischen Gesellschaft, VI. Jahrgang 1916.

Ido, Ueber die Reinkultur der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae, Verhandlung des Japanischen Kongresses für innere Medizin IV. Nr. 8. November 1916.

Ido und Wani, Ueber die Beziehung der atypischen Form der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica Inada zu der sog. „Nanukayami", Verhandlungen des Japanischen Kongresses für innere Medizin, IV. Nr. 8. November 1916; Verhandlungen der Japanischen Pathologischen Gesellschaft. VI. Jahrgang 1916.

Kaneko und Okuda, Ueber den Befund der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae im Meerschweinchenkörper bei den Salvarsan- und Heilseruminjektionen, mit dem Befunde der Spirochaeten bei den mit Heilserum behandelten Menschenfällen der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, Verhandlungen des Japanischen Kongresses für innere Medizin IV. Nr. 8. November 1916; Verhandlungen der Japanischen Pathologischen Gesellschaft. VI. Jahrgang 1916.

Ido, Ueber die experimentellen Untersuchungen zur Behandlung der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, Fukuoka Ikwadaigaku Zasshi, Bd. X. Nr. 1 und 2. Januar 1917.

Ido und Wani, Ueber die atypische Form der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, Ebenda.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1 bis 5. Mikrophotogramme der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae im Menschenblute. Giemsasche Färbung. X 750.

Fig. 1. H.K. 6. Krankheitstag.

Fig. 2. I.H. 4. Krankheitstag.

Fig. 3. I.Y. 11. Krankheitstag.

Fig. 4. I.K. 11. Tag.

Fig. 5. Y.T. 8. Tag.

Fig. 6. bis 9. Spirochaeten im Meerschweinchenblute.

Fig. 6. Giemsasche Färbung. X 750.

Fig. 7. und 8. Silberimprägnation. X 1000.

Fig. 9. Zwei vereinigte Spirochaeten.

Fig. 10. Deckglaspräparat der Leber eines experimentelle erkrankten Meerschweinchens. Giemsasche Färbung. X 2500.

Fig. 11. Spirochaeten in der Leber eines durch die Injektion der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae erkrankten Meerschweinchens.

Fig. 12. Vereinigte Spirochaeten.

Fig. 13. Eine Degenerationsform.

Fig. 14. Spirochaetendolde.

Fig. 15. Eine Spirochaete in der Haut eines Meerschweinchens 10 Stunden nach der Infektion. Die Spirochaete befindet sich im Korium.

Fig. 16, 17 und 18. Spirochaeten im Urin eines Patienten.

Fig. 16. Zahlreiche Spirochaeten in einem Zylindroid von einem Patienten (S) am 16. Krankheitstag. Dunkelfeldbeleuchtung.

Fig. 17. Zahlreiche degenerierte Spirochaeten in einem Zylindroid von einem Patienten (I) am 23. Krankheitstag.

Fig. 18. Mikrophotogramm der Spirochaeten im Harnsediment von demselben Patienten wie Fig. 16.

Fig. 19, 20, 21, 22 und 23. Spirochaeten in den Organen bei der Weilschen Krankheit.

Fig. 19. Degenerationsform der Spirochaete in der Leber (intrazellular) eines am 13. Krankheitstage sezierten Patienten.

Fig. 20. Spirochaeten in der Niere einer am 10. Krankheitstage sezierten Patientin.
Fig. 21. Spirochaeten im Zylinder der Niere eines am 8. Tage sezierten Patienten.
Fig. 22. Spirochaeten in der Leber eines am 6. Tag sezierten Patienten. X 350.
Fig. 23. Kopiert von der Fig. 22.
Fig. 24. Mikrophotogramm der Spirochaeten in den Harnkanälchen eines Meerschweinchens, welches durch die Behandlung mit Immunserum von der experimentellen Erkrankung geheilt ist. Getötet nach 21 Tagen.
Fig. 25. Formen der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae.
1 bis 65. Giemsasche Färbung. 66 bis 87. mit Silber imprägnierte Spirochaeten in den Geweben.
1 bis 25 und 66 bis 68. Verschiedene Spirochaeten. 26. Eine 25 μ lange Spirochaete. 27 bis 32, 73 bis 74 und 77 bis 87. Verschiedene Formen der Degenerationstypen. 33 bis 41 und 43. Eine Masse von Chromatin (?) und die sogenannte Knospe der Spirochaeten. 42, 69 und 70. Spirochaetendolden. 44 bis 47, 75 und 76. Die sogenannte Knospe mit einer kurzen Spirochaete. 48 bis 51. Spirochaeten mit Oesenbildung. 52 bis 59, 71 und 72. Ringform der Spirochaete. 60 bis 63, Spirochaete mit einem kleinen Ring. 64 und 65. Die Formen welche in Teilung begriffen zu sein scheinen.
Fig. 26. Formen und Bewegungen der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae, mittelst Dunkelfeldbeleuchtung beobachtet. Aus der Reinkultur 1. Vorwärtsbewegung. 2 bis 4. Rotationsbewegung. 5. Rotationsbewegung mehr träger Spirochaete. 6. Schlangenbewegung. 7 und 8. Junge kurze Formen. 9. Gruppierung in Rosettenform. 10 bis 12. Gruppe der Spirochaeten. 13. Paarform. 14 und 15. Chromatinmasse (?). 16. Spirochaete mit Dolde. 17 und 18. Lange Formen (zwei und dreifach länger als gewöhnliche Spirochaete). 19. Gerade Form. 20. Stockform. 21 bis 29. Verschiedene Degenerationsformen (rigide Form). 30 bis 34. Andere Degenerationsformen. 35. Uebergangsform zwischen der Degenerations- und Normalform. 36. Spiralbewegung.

Fig. 1.

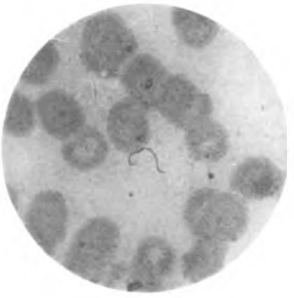


Fig. 2.

Fig. 3.

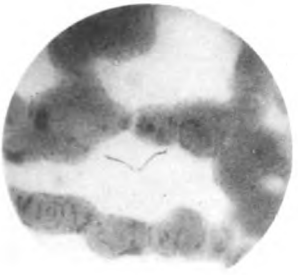


Fig. 4.

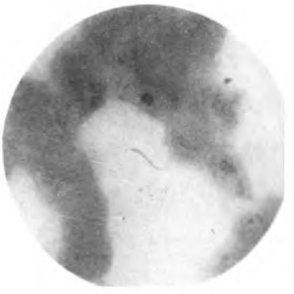


Fig. 5.

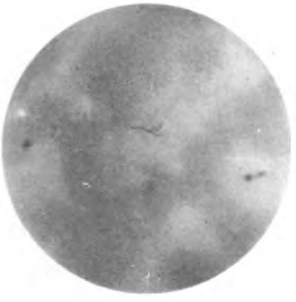


Fig. 6.

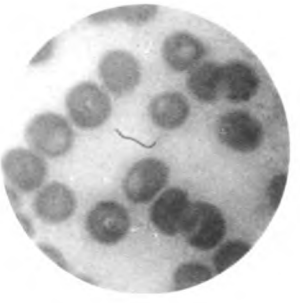


Fig. 7.

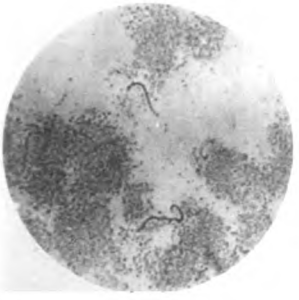
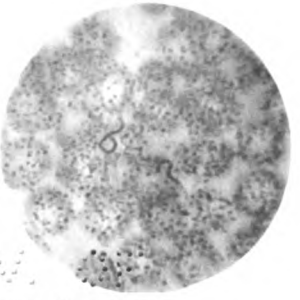


Fig. 8.



UNIV. CALIFORNIA

Fig. 9.

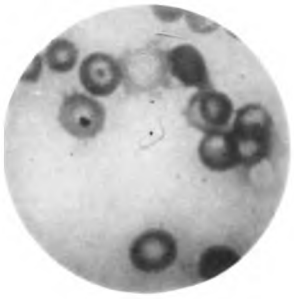


Fig. 10.

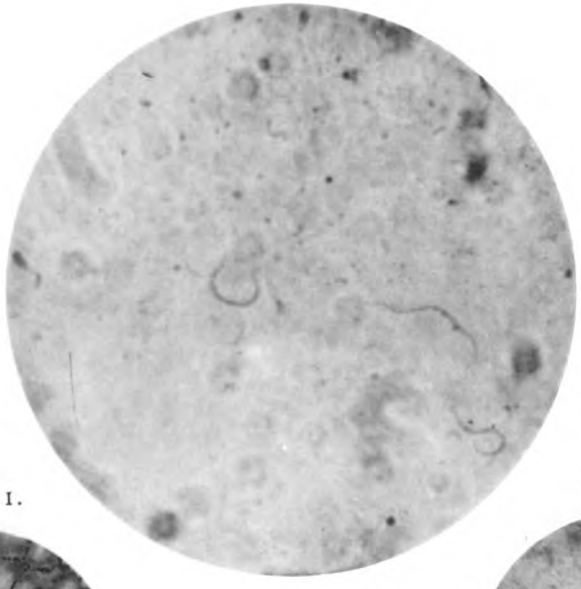


Fig. 11.

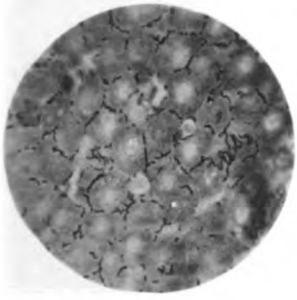


Fig. 12.

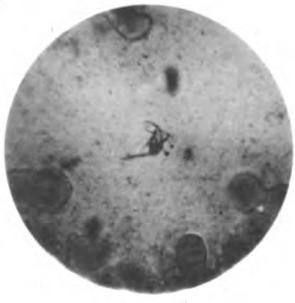


Fig. 13.

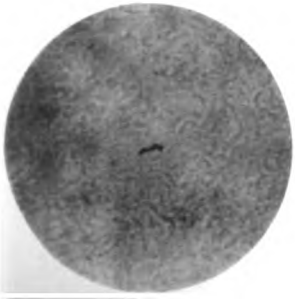
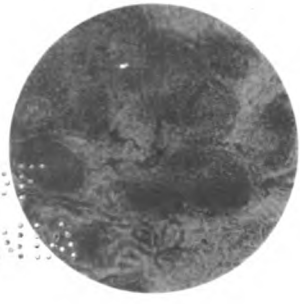


Fig. 14.



Univ. of California

UNIVERSITY OF
ILLINOIS

Fig. 15.

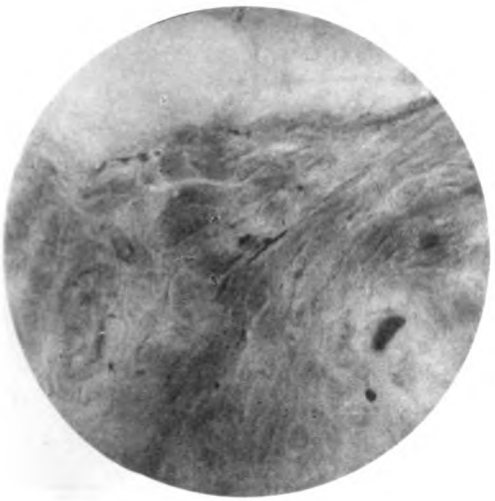


Fig. 16.

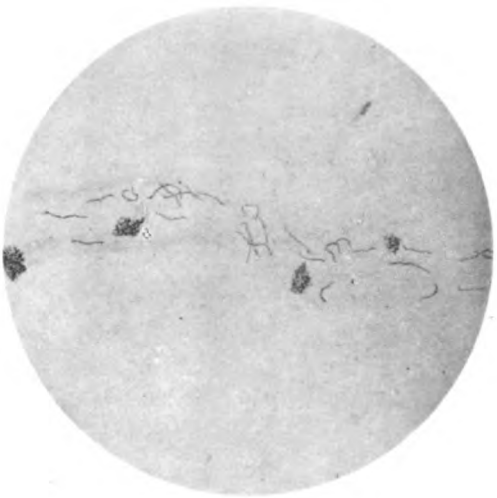


Fig. 17.

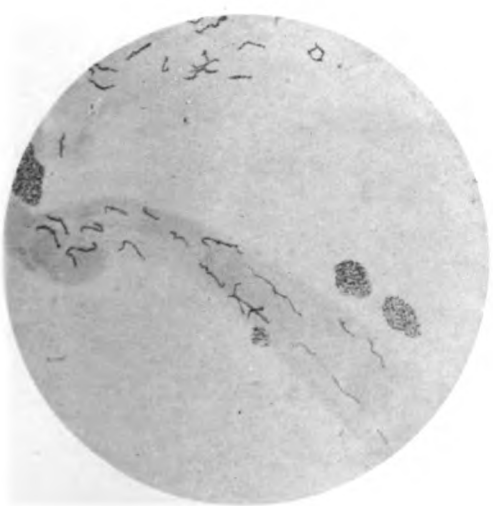
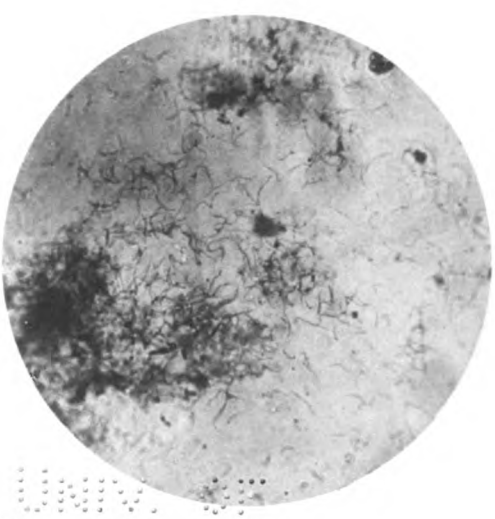


Fig. 18.



Univ. of California

UNIV. OF
CALIFORNIA

Fig. 19.

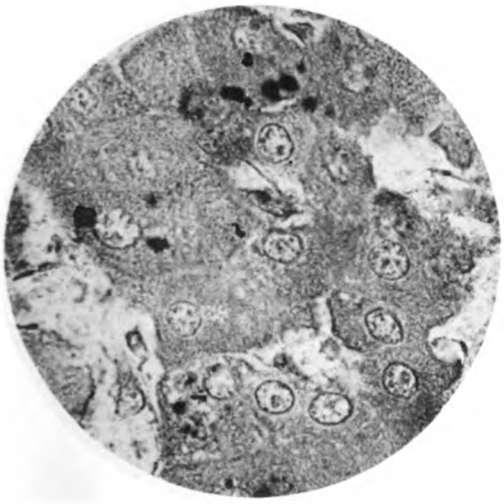


Fig. 20.

Fig. 21.

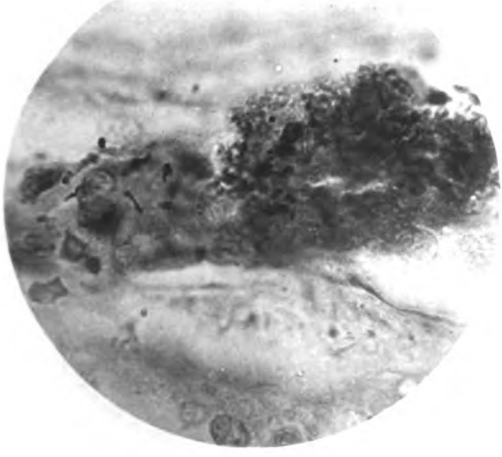
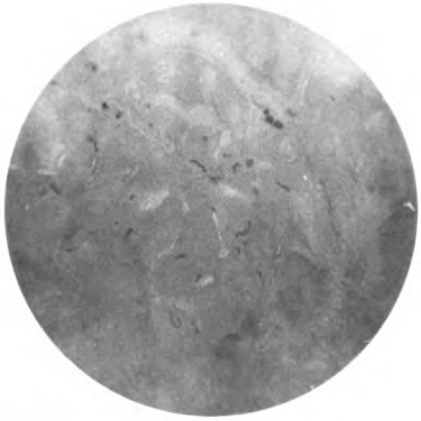


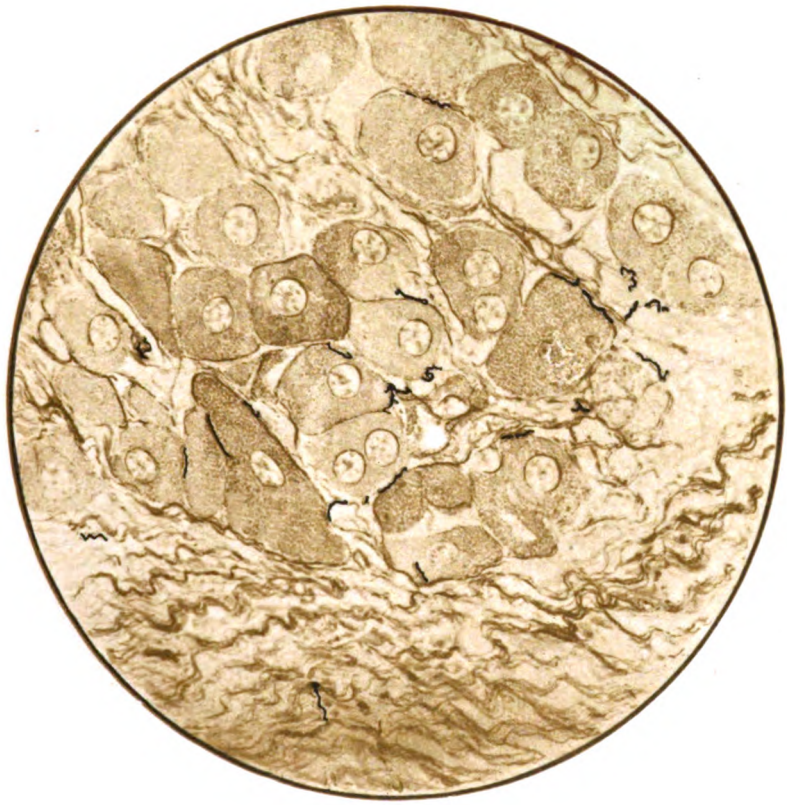
Fig. 22.



UNIV. OF
CALIFORNIA

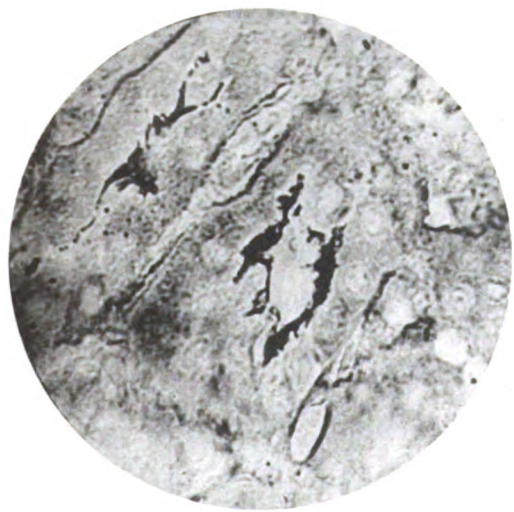
UNIV. OF
CALIFORNIA

Fig. 23.



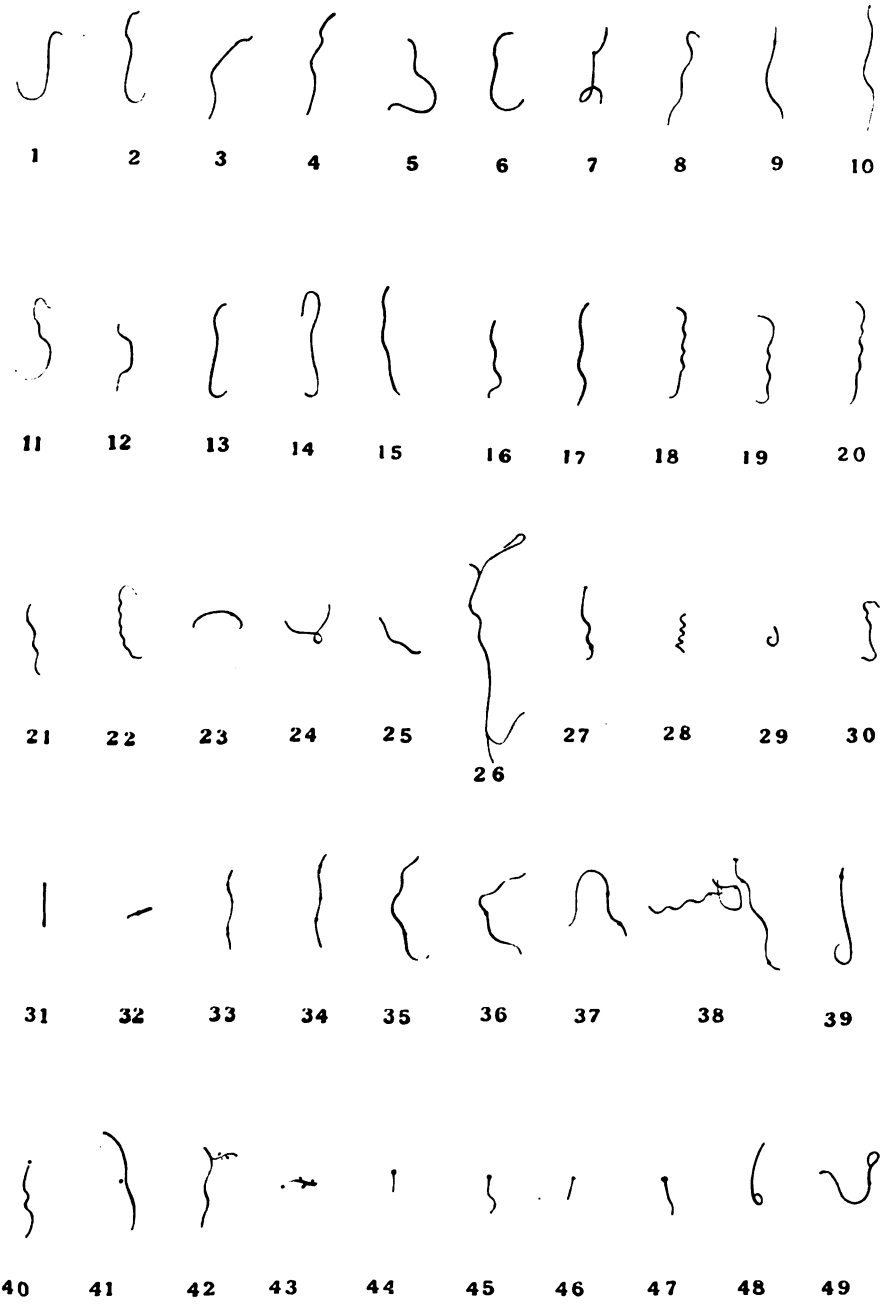
UNIV. OF CALIFORNIA

Fig. 24.



UNIV. OF
CALIFORNIA

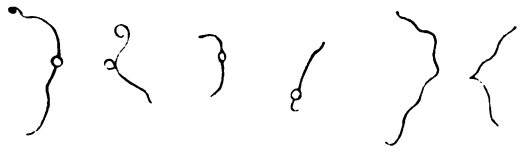
Fig. 25 A.



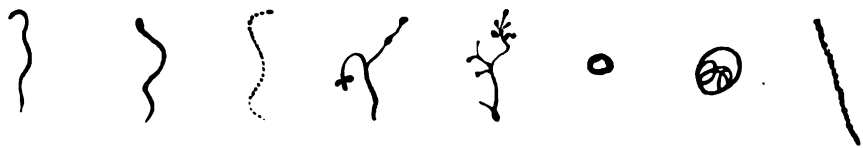
UNIV. OF CALIFORNIA

Fig. 25 B.

50 51 52 53 54 55 56 57 58 59



60 61 62 63 64 65



66 67 68 69 70 71 72 73

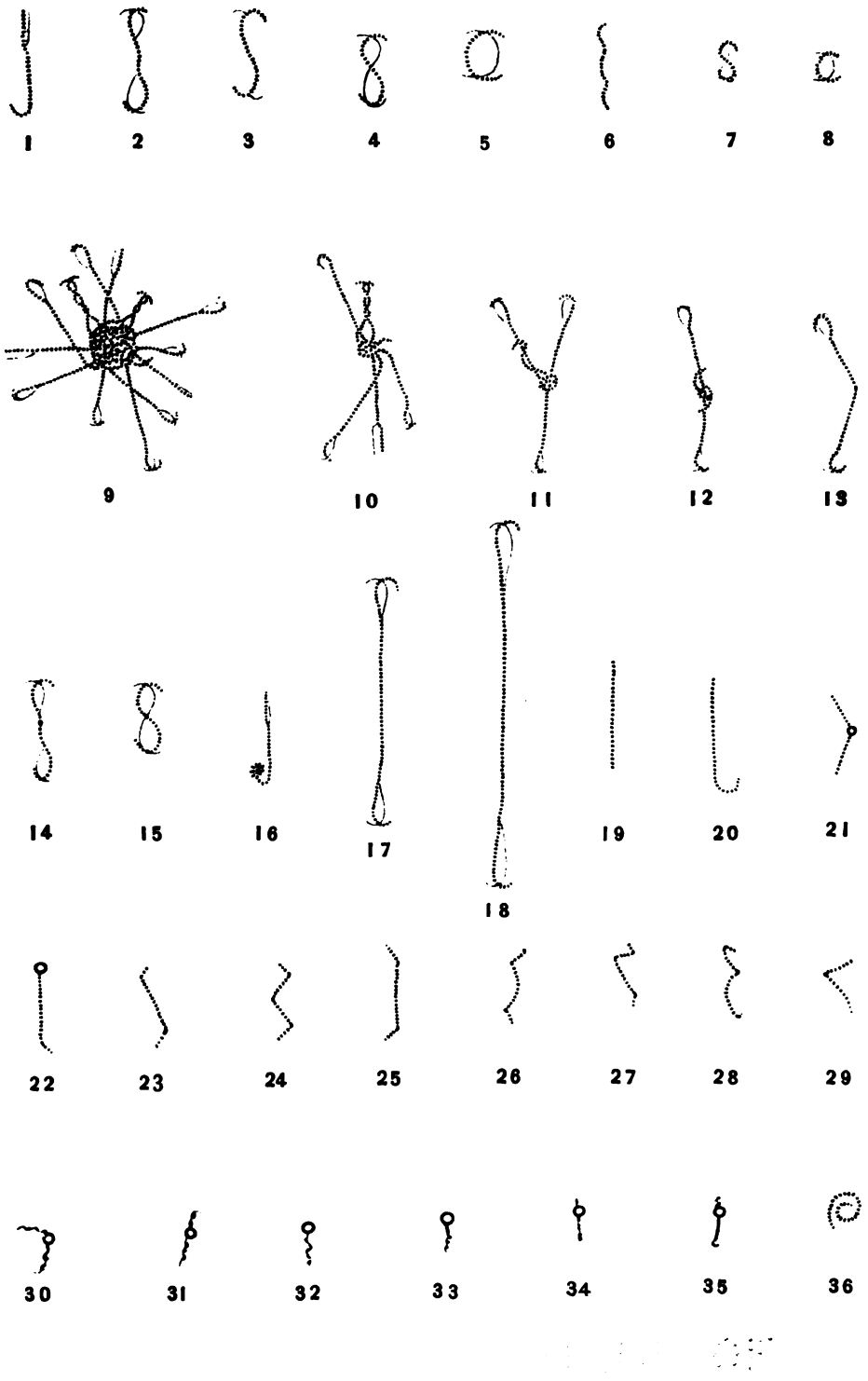
74 75 76 77 78 79 80 81

82 83 84 85 86 87

UNIV. OF CALIFORNIA

UNIV OF
CALIFORNIA

Fig. 26.


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

UNIV. OF
CALIFORNIA

Aus der 1. med. Klinik der Kaiserlichen Universität Kyushū
zu Fukuoka, Japan.
(Direktor: Prof. Dr. R. Inada.)

Ueber den im Blute der Rattenbisskranken nachweisbaren spezifischen Immunkörper, welcher den als Erreger der Rattenbisskrankheit angesprochenen Spirochaeten gegenüber spirochaetolytisch und -zid wirkt.

Von

A. o. Prof. Dr. **Yutaka Ido,**
Dr. **Hiroshi Itō,** Dr. **Hidetsune Wani**
und Dr. **Kikuzō Okuda,**
Assistenten der Klinik.

Die Erforschung des Erregers der Rattenbisskrankheit ist seit den Mitteilungen von Prof. Dr. Futaki und seinen Schülern und Dr. Ishiwara und seinen Mitarbeitern fast vollendet worden. Auf der Sitzung der medizinischen Gesellschaft zu Tokyo im November 1915 teilten Prof. Dr. Futaki, Dr. Takaki, Dr. Taniguchi und Dr. Ōsumi mit, dass sie in den histologischen Präparaten der Haut der von der Ratte gebissenen Stelle und der regionären Lymphdrüsen bei zwei Fällen der Rattenbisskrankheit eine Art Spirochaete (Kawakamitypus) finden konnten, und dass diese Spirochaeten wahrscheinlich der Erreger der Rattenbisskrankheit seien. Auf derselben Sitzung berichteten Dr. Ishiwara und Dr. Ōtahara, dass sie in den histologischen Präparaten vom Gewebe des Meerschweinchens, welches sie experimentell von der Ratte beissen liessen und welches später unter typischem Fieber erkrankte und zu Grunde ging, auch eine Art von Spirochaeten fanden. Diese Spirochaeten stimmen mit dem Naga-

nobori-typus, welcher später von Prof. Dr. Futaki und seinen Schülern in dem Menschengewebe gefunden wurde, morphologisch genau überein. Auf der pathologischen Gesellschaft zu Tokyo 1916 veröffentlichten viele Autoren ihre Ansichten über dieses Thema. Ueber die Rattenbisskrankheit sprachen Prof. Futaki und seine Schüler, Dr. Kitagawa, und Dr. Mukōyama, über die experimentelle Untersuchung dieser Krankheit Dr. Ishiwara und seine Mitarbeiter und Dr. Mizukuchi. Prof. Futaki und seine Mitarbeiter berichteten in dieser Gesellschaft folgendes; sie fanden im Februar 1916 bei einem Falle von Rattenbisskrankheit in der Punktionsflüssigkeit der gebissenen Stelle der Haut eine besondere Art Spirochaeten (Naganobori-typus), dem Aussehen nach verschieden vom obengenannten Kawakami-typus. Ausserdem konnten sie durch die Injektion des venösen Blutes der Kranken diese Spirochaten auf die Mäuse überimpfen und von diesen wieder auf die Haus- und weissen Ratten sowie das Meerschweinchen übertragen. (Diese Spirochaeten sind der Form und Bewegung nach den von Dr. Ishiwara und seinen Mitarbeitern experimentell im Gewebe des Meerschweinchens gefundenen Spirochaeten sehr ähnlich). Trotz genauerer Untersuchungen konnten sie diese Spirochaeten, welche man auf das Meerschweinchen experimentell durch Beissen der Ratten übertragen kann, weder im Blute noch im Gewebe der anderen Tiere, die Ratte ausgenommen, finden. Nicht nur verläuft die Rattenbisskrankheit unter ähnlichen Symptomen wie die anderen durch Spirochaeten hervorgerufenen Krankheiten, sondern ihre Krankheitserscheinungen werden auch sehr bald durch die Salvarsaninjektion coupirt. Durch die obengenannten Tatsachen gelangte sie zu dem Schluss, dass die Spirochaeten als der Erreger der Rattenbisskrankheit anzusehen seien.

Dr. Kitagawa und Mukōyama berichteten, dass sie durch die Impfung der Lymphdrüse von einem Falle von Rattenbisskrankheit zwei Arten der Spirochaeten, eine kürzere im Blute der weissen Ratten und eine längere bei dem ebenso behandelten Meerschweinchen, nachweisen konnten. Dr. Ishiwara und seine Mitarbeiter veröffentlichten hier wieder genauere Mitteilungen über experimentelle Rattenbisskrankheit.

Am 27. Mai 1916 berichteten Prof. Futaki und seine Schüler, dass die Reinkultur dieser Spirochaeten ihnen neulich gelungen sei und sie dadurch feststellen konnten, dass die von ihnen oben angegebenen zwei Typen von Spirochaeten höchstwahrscheinlich ein und

dieselbe Art sei. Zwei Wochen nach dieser Mitteilung machten Dr. Kaneko und Dr. Okuda (Assistenten unserer Klinik) über die pathologische Anatomie der Rattenbisskrankheit eine umfangreiche Mitteilung. Sie konnten bei einem Falle dieser Krankheit im Gewebe, besonders in den Nieren, zwei Typen von Spirochaeten (eine kürzere und eine längere) nachweisen, und da ein Uebergang zwischen diesen zwei Typen nachweisbar war, kamen sie zu dem Schluss, dass die von Prof. Futaki und seinen Schülern zweizeitig im Gewebe der Rattenbisskranken gefundenen zwei Typen von Spirochaeten nach der Morphologie ein und dieselbe Spirochaete ist. Am 10. Juni 1916 begründeten Prof. Futaki und seine Schüler ihre Ansicht weiter durch die Mitteilung des Spirochaetenbefundes von zwei Fällen von Rattenbisskrankheit.

Fasst man die obengenannten Mitteilungen kurz zusammen, so erhält man folgende Ergebnisse: Prof. Dr. Futaki und seine Schüler konnten zuerst bei Rattenbisskranken zwei Typen von Spirochaeten finden. Durch die weiteren Untersuchungen von ihnen, Dr. Kaneko und Okuda wurde festgestellt, dass diese zwei Typen ein und dieselbe Art Spirochaeten seien. Der kürzere Typus dieser Spirochaeten stimmt nach Form und Bewegung genau mit den von Dr. Ishiwara und seinen Mitarbeitern im Gewebe des experimentell erkrankten Meerschweinchens gefundenen Spirochaeten überein. Diese Spirochaeten kann man bei den Rattenbisskranken nicht nur in der gebissenen Stelle der Haut, in den regionären Lymphdrüsen und im Blute finden, sondern sie gehen auch durch die intraperitoneale Injektion des Blutes und der Emulsion der Lymphdrüsen in den Körper des Meerschweinchens, der weissen Ratte und der Mäuse über. Bei dem Meerschweinchen wird dadurch Fieber hervorgerufen. Diese Spirochaeten kann man beim gesunden Meerschweinchen, der gesunden weissen Ratte und Maus keineswegs finden, und nachdem die Symptome der Rattenbisskrankheit durch die Salvarsaninjektion einmal coupirt sind, trifft man die Spirochaeta auch nicht mehr im Blute und im Gewebe an.

Nach den obengenannten Tatsachen zu urteilen, dürfte es nicht voreilig sein, die Spirochaeten als den Erreger der Rattenbisskrankheit anzusprechen. Die Gründe sind jedoch noch nicht vollzählig; es mangelt noch an einem gewichtigen Beweisgrund, um diese Spirochaete als den Erreger der Rattenbisskrankheit vollständig festzustellen. Man muss im Serum dieser

Kranken einen Immunkörper, welcher diesen Spirochaeten gegenüber spezifisch wirkt, nachweisen. Aber es gibt bisher darüber keine Mitteilung. Ob der Immunkörper gegen diese Spirochaeten bei der Rattenbisskrankheit nachweisbar ist, ist eine grosse Frage. In unserer Klinik hatten wir einen Sektionsfall. Bei diesem Falle wurden die Spirochaeten hauptsächlich in den Nieren, aber nicht in anderen Geweben gefunden. Dieser Befund ist dem Befund im Rekonvaleszenzstadium von Spirochaetosis ictero-haemorrhagica (Weilsche Krankheit) sehr ähnlich. Da dieser Befund und ausserdem stetiges Abklingen der Symptome nur mit dem Auftreten des Immunkörpers im Blute erklärt werden kann, kamen wir auf den Gedanken, dass der Immunkörper bei der Rattenbisskrankheit im Blute der Rekonvaleszenten auftreten könnte. Deswegen stellten wir darüber eine genauere Untersuchung an. Wir konnten bei drei Fällen von Rattenbisskrankheit das Serum entnehmen und in demselben den spezifisch wirkenden Immunkörper obengennanten Spirochaeten gegenüber nachweisen. Wir wollen darüber genaueres mitteilen.

Die Spirochaeten, welche wir zum Versuch gebrauchten, waren die in das Meerschweinchen durch Beissen der Ratten (mus decumanus) übergegangenen. Dr. Ishiwara bestätigte, dass diese Spirochaeten mit den von ihm experimentell bekommenen Spirochaeten morphologisch genau übereinstimmen. Da wir jetzt keine Spirochaeten direkt vom Menschen haben, so konnten wir leider mit dieser Art Spirochaeten, die wir aber bald bekommen sollen, noch keinen Versuch ausführen.

I. Die Krankengeschichte der Faelle, von welchen wir das Blut bekommen haben.

Fall 1. Ein 17 jähriger Bauer.

Der Patient wurde Ende August 1915 an der äusseren Seite des rechten Kleinfingers von einer Hausratte gebissen. Nach etwa 2 Wochen bekam er zuerst an der gebissenen Stelle eine Anschwellung und Rötung, bald darauf Anschwellung der rechten Hals- und Achseldrüsen und typische Fiebersteigerung. Dann wurde er von der 1. chirurgischen Klinik unserer Universität unter der Diagnose der Rattenbisskrankheit aufgenommen. Er wurde nach 59 tägiger Behandlung geheilt entlassen. Am 27. Juli 1916 konnten wir das Blut entnehmen.

Fall 2. Ein 40 jähriger Bauer.

Der Patient bekam eine Rattenbisswunde anfangs Februar 1916 an der inneren Seite des Oberarmes. Nach 20 Tagen bekam er hohes Fieber mit Schüttelfrost,

Anschwellung und Druckempfindlichkeit der rechten Axillardrüsen und typische Flecken an der Haut. Er wurde von unserer 1. chirurgischen Klinik unter der Diagnose der Rattenbisskrakheit mit Salvarsan behandelt. Wir konnten am 4. August 1916 das Blut bekommen.

Fall 3. Eine 35 jährige Kaufmannsfrau.

Sie wurde von einer Hausratte am rechten oberen Augenlid Mitte Mai 1916 gebissen. Nach ca 3 Wochen bekam sie Anschwellung und Rötung an der gebissenen Stelle, sodass die Augenspalte vollständig geschlossen war. Ausserdem bekam sie hohes Fieber, Anschwellung der Halsdrüsen und Hautexanthem. Sie wurde von unserer dermatologischen Klinik unter der Diagnose der Rattenbisskrankheit behandelt. Wir konnten von ihr das Blut am 7. August 1916 entnehmen.

Wie die Krankengeschichten zeigen, sind die obengenannten drei Fälle zweifellos Rattenbisskrankheit.

II. Die unter dem Deckglas angestellten Versuche.

Um zu prüfen, ob ein gegen die Spirochaeten spezifisch wirkender Immunkörper im Serum des Menschen, der einmal an Rattenbisskrankheit gelitten hat, enthalten ist, stellten wir zuerst folgende Untersuchung an. Wir mischten direkt je eine Oese Meerschweinchenblut, welches 1–2 Spirochaeten in einem Gesichtsfeld enthielt und das Serum von Rekonvaleszenten der Rattenbisskrankheit und untersuchten mittelst Dunkelfeldbeleuchtung, ob die Spirochaeten aufgelöst würden. Die Kontrollversuche wurden mit dem Serum von Kakke und Weilscher Krankheit, und ausserdem mit physiologischer Kochsalzlösung ebenso ausgeführt. Bei diesen Versuchen erhielten wir sehr interessante Tatsachen. Während bei den Kontrollversuchen reichlich lebhafte Spirochaeten zu finden waren, konnten wir bei den mit den Spirochaeten und dem Rekonvaleszentenserum der Rattenbisskrankheit ausgeführten Hauptversuchen keine lebhafte Spirochaeta finden. Obgleich man bewegungslose oder sich sehr träg bewegende Spirochaeten finden konnte, waren sie doch sehr spärlich. Fast alle Spirochaeten sind aufgelöst worden. Wir fanden mit grosser Mühe nur 1–2 Exemplare von Spirochaeten im ganzen Präparate. Dann stellten wir Versuche an, ob das Serum, wenn auch verdünnt, noch diese spezifische Kraft habe. Wir stellten von jedem Serum mit physiologischer Kochsalzlösung je 2-, 4-, 8-fach verdünnte Lösungen her und führten wieder dieselben Versuche, wie schon oben erwähnt, aus. Bei den mit 2 Fach verdünntem Serum und den Spirochaeten ausgeführten Versuchen konnten wir noch relativ gut die spirochaetozide und spirochaetolytische Wirkung nachweisen, während wir bei den mit dem 4-fach verdünnten

Serum angestellten Versuchen schon keine dieser Wirkungen mehr fanden. Aus den oben erwähnten Ergebnissen konnten wir feststellen, dass im Serum der Rekonvaleszenten der Rattenbisskrankheit ein den entsprechenden Spirochaeten gegenüber spezifisch wirkender Immunkörper nachweisbar ist, obgleich er relativ schwach ist.

III. Der Pfeiffersche Versuch.

Wir führten die Pfeifferschen Versuche mit dem Serum von Rattenbisskranken und mit dem die Spirochaeten enthaltenden Blute des experimentell infizierten Meerschweinchens aus. Da der im Rekonvaleszenzserum der Rattenbisskranken enthaltene Immunkörper, wie es schon vom vorigen Versuche her bekannt ist, relativ schwach ist, so nahmen wir bei diesem Versuche die Serummenge doppelt so gross als das die Spirochaeten enthaltende Blut, um die Resultate möglichst deutlich zu machen. Wir nahmen 2 ccm Serum in die Spritze, saugten dann dazu 1 ccm Herzblut des experimentell erkrakten Meerschweinchens. Nun mischten wir beides schnell und injizierten das Gemisch in die Peritonealhöhle des Meerschweinchens. 30 Minuten und 2 Stunden nach der Peritonealinjektion entnahmen wir die Peritonealflüssigkeit des injizierten Meerschweinchens durch Punktion und suchten genau nach Spirochaeten mittelst Dunkelfeldbeleuchtung. Ausserdem berücksichtigten wir den weiteren Verlauf der Versuchstiere, um die Resultate genauer zu kennen. Dabei stellten wir zweierlei Kontrollversuche an. Bei dem einen stellten wir den Pfeifferschen Versuch mit dem Serum von Kakkekranken oder von Rekonvaleszenten der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, und bei dem anderen Versuche injizierten wir nur 1 ccm Blut von experimentell erkrankten Meerschweinchen intraperitoneal. Die Resultate fielen, wie die Tabelle angiebt, aus.

Fall 1.

	Nr. der Meerschweinchen.	Injektionsflüssigkeit in die Peritonealhöhle.		Spirochaetenbefund in der punktierten Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf bei den Meerschweinchen und Spirochaetenbefund im Blute.		
		Name der Serum hergebenden Kranken und Serummenge.	Nr. des Blut hergebenden Meerschweinchens und Blutmenge.	Nach 30′.	Nach 2 Std.	Am 12. Tage.	Am 20. Tage.	Am 29. Tage.
Hauptversuche.	P^1_R	Hirata-Serum 2 ccm (Rattenbisskrankheit durchgemacht).	Blut 1 ccm von R^{27}_{16}-V (1 Spr. in 1 G.F.).	Keine Spr. in 1 Praeparat.	Keine Spr. in 1 Praeparat.	Keine Spr. in 1 Praeparat.	Keine Spr. in 1 Praeparat.	Keine Spr. in 1 Praeparat.
	P^2_R	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.
	P^3_R	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.
	P^4_R	do.	Blut 1 ccm von R^{33}_{16}-V (1 Spr. in 2 G.F.).	do.	do.	do.	do.	do.
	P^5_R	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.
Kontrollversuche.	P^6_R	Ryū-Serum 2 ccm (Kakkekranke).	Blut 1 ccm von R^{32}_{16}-V (1 Spr. in 2 G.F.).	1 Spr. in 1 Reihe.	1 Spr. in 1 Reihe.	5–6 Spr. in 1 Reihe.	2–3 Spr. in 1 Reihe.	5–6 Spr. in 1 G.F.
	P^7_R	do.	do.	2 Spr. in 1 Reihe.	1–2 Spr. in 1 Reihe.	2–3 Spr. in 1 Reihe.	1–2 Spr. in 1 Reihe.	3–4 Spr. in 1 G.F.
	P^8_R	do.	do.	2–3 Spr. in 1 Reihe.	do.	Am 4. Tage an Diarrhoe gestorben.		
	P^9_R		Blut 1 ccm von R^{33}_{16}-V (1 Spr. in 2 G.F.).	1 Spr. in 1 Reihe.	1 Spr. in 1 Reihe.	Am 4. Tage Diarrhoe, getötet, Spr. im Blute gefunden.		

Fall 2.

	Nr. der Meerschweinchen.	Injektionsflüssigkeit in die Peritonealhöhle.		Spirochaetenbefund in der punktierten Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf bei den Meerschweinchen und Spirochaetenbefund in Blute.		
		Name der Serum hergebenden Kranken und Serummenge.	Nr. des Blut hergebenden Meerschweinchens und Blutmenge.	Nach 30′.	Nach 2 Std.	Am 7. Tage.	Am 15. Tage.	Am 24. Tage.
Hauptversuche.	P_R^{10}	Etō-Serum 2 ccm (Rattenbisskrankheit durchgemacht).	Blut 1 ccm von R_{16}^{31}–V (über 1 Spr. in 1 G.F.).	Keine Spr. in 1 Praeparat.	Keine Spr. in 1 Praeparat.	Keine Spr. in 1 Praeparat.	Keine Spr. in 1 Praeparat.	Keine Spr. in 1 Praeparat.
	P_R^{11}	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.
	P_R^{12}	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.
Kontrollversuche.	P_R^{13}	Kuwata-Serum 2 ccm (Kakkekranke).	Blut 1 ccm von R_{16}^{34}–V (über 1 Spr. in 1 G.F.).	4 Spr. in 1 Reihe.	3–4 Spr. in 1 Reihe.	1–2 Spr. in 1 Reihe.	1 Spr. in 3–4 G.F.	2 Spr. in 1 G.F.
	P_R^{14}	do.	do.	1–2 Spr. in 1 Reihe.	2–4 Spr. in 1 Reihe.	1 Spr. in 2–3 Reihen.	1 Spr. in 1 G.F.	4–5 Spr. in 1 G.F.
	P_R^{15}	do.	do.	4 Spr. in 1 Reihe.	4–5 Spr. in 1 Reihe.	1–2 Spr. in 1 Reihe.	1 Spr. in 1–2 G.F.	1 Spr. in 1–2 G.F.
	P_R^{16}		Blut 1 ccm von R_{16}^{31}–V (über 1 Spr. in 1 G.F.).	5–6 Spr. in 1 Reihe.	4 Spr. in 1 Reihe.	1–2 Spr. in 1 Reihe.	1–2 Spr. in 1 G.F.	3–4 Spr. in 1 G.F.

Fall 3.

	Nr. der Meerschweinchen	Injektionsflüssigkeit in die Peritonealhöhle.		Spirochaetenbefund in der punktierten Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf bei den Meerschweinchen und Spirochaetenbefund im Blute.		
		Name der Serum hergebenden Kranken und Serummenge.	Nr. des Blut hergebenden Meerschweinchens und Blutmenge.	Nach 30′.	Nach 2 Std.	Am 5. Tage.	Am 13. Tage.	Am 22. Tage.
Hauptversuche.	P^{17}_{R}	Gotō-Serum 2 ccm (Rattenbiskrankheit durchgemacht).	Blut 1 ccm von R^{29}_{16}–V (1–2 Spr. in 1 G.F.).	Keine Spr. in 1 Praeparat.	Keine Spr. in 1 Praeparat.	Keine Spr. in 1 Praeparat.	Keine Spr. in 1 Praeparat.	Keine Spr. in 1 Praeparat.
	P^{18}_{R}	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.
	P^{19}_{R}	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.
Kontrollversuche.	P^{20}_{R}	Hamada-Serum 2 ccm (Spirochaetosis ictero-haemorrhagica durchgemacht).	Blut 1 ccm von R^{30}_{16}–V (2 Spr. in 1 G.F.).	5–6 Spr. in 1 Reihe.	6 Spr. in 1 Reihe.	1 Spr. in 2–3 Reihen.	5–6 Spr. in 1 Reihe.	3–4 Spr. in 1 G.F.
	P^{21}_{R}	do.	do.	7 Spr. in 1 Reihe.	5 Spr. in 1 Reihe.	do.	2–3 Spr. in 1 G.F.	2–3 Spr. in 1 G.F.
	P^{22}_{R}	do.	do.	7–8 Spr. in 1 Reihe.	7 Spr. in 1 Reihe.	do.	Am 13. Tage gestorben.	
	P^{23}_{R}		Blut 1 ccm von R^{29}_{16}–V (1–2 Spr. in 1 G.F.).	5 Spr. in 1 Reihe.	6 Spr. in 1 Reihe.	do.	7–8 Spr. in 1 Reihe.	1–2 Spr. in 1 G.F.

N.B. Spr. = Spirochaete.

1 G.F. = 1 Gesichtsfeld, $\frac{1}{15}$ Oelimmersion, Okular 3, Leitz.

1 Reihe = von einem Rande nach dem andern unter dem Deckglas durchgesehen, besteht aus etwa 70 Gesichtsfeldern, $\frac{1}{12}$ Oelimmersion, Okular 3, Leitz.

Wie die Tabelle zeigt, findet man bei den mit dem Rekonvaleszenzserum von Rattenbisskrankheit und dem die Spirochaeten enthaltenden Blute des experimentell erkrankten Meerschweinchens ausgeführten Pfeifferschen Versuchen in der 30 Minuten und 2 Stunden nach der Injektion entnommenen Peritonealflüssigkeit keine Spirochaete mehr, während man bei den mit den Seren von Kakke oder von Rekonvaleszenten der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica angestellten Kontrollversuchen und bei den Meerschweinchen, denen man nur 1 ccm Blut intraperitoneal injiziert hat, in der Peritonealflüssigkeit reichlich sich lebhaft bewegende Spirochaeten findet. Durch diese Tatsache konnten wir feststellen, dass das Serum der Rekonvaleszenten der Rattenbisskrankheit den besprochenen Spirochaeten gegenüber eine spezifische spirochaetolytische und spirochaetozide Wirkung entfaltet.

Um den weiteren Verlauf bei den Versuchstieren zu beobachten, untersuchten wir das Blut von Versuchstieren mittelst Dunkelfeldbeleuchtung (von den Versuchstieren vom Falle 1 am 12ten, 20sten, 29sten nach dem Versuchstage, vom Falle 2 am 5., 15. und 24., und vom Falle 3 am 5., 13. und 20.). Die Resultate dieser Versuche fielen aber ganz ähnlich wie die des Pfeifferschen aus. Bei den Meeerschweinchen, bei denen die Spirochaetolyse positiv ausfiel, konnte man keine Spirochaete im peripheren Blute finden, während man bei den Kontrolltieren schon am 5. Tage nach dem Versuche reichliche Spirochaeten fand. Durch diese Tatsache konnten wir feststellen, dass das Serum das Meerschweinchen vor der experimentellen Erkrankung schützen kann.

IV. Beeinflussnng des Serums der Rattenbisskranken auf die im strömenden Blute vorhandenen Spirochaeten.

Da wir durch die obengenannten Versuchsreihen beweisen konnten, dass das Serum von Rekonvaleszenten der Rattenbisskrankheit den sogenannten Rattenbisskrankheitserreger (die Spirochaeta) abzutöten und aufzulösen im Stande ist, so stellten wir weitere Versuche an, ob das Serum von Rekonvaleszenten der Rattenbisskrankheit den im Blute zirkulierenden Spirochaeten gegenüber auch eine spezifische Wirkung ausübt. Wir infizierten 1–3 ccm Serum der obengenannten 3 Fälle dem experimentell infizierten Meerschweinchen intraperitoneal oder intravenös oder subkutan. Aber diese Versuche fielen ganz

negativ aus. Die Spirochaeta im Blute blieb immer unbeeinflusst. Dieser negative Ausfall basiert auf der Mangelhaftigkeit der Serummenge. Wie die obengennanten Untersuchungen uns lehren, muss man die gleiche Menge Serum wie die gesamte Menge des Blutes des Versuchstieres injizieren, um einen eklatanten Erfolg zu erhalten. Da das Meerschweinchen gross und demgemäss eine grosse Menge von Serum erforderlich ist, so benutzten wir zu diesem Zwecke Mäuse. Da das Körpergewicht der Maus höchstens 10 g beträgt, so ist die nötige Menge Serum klein; 1 ccm Serum genügt schon. Wir injizierten den experimentell erkrankten Mäusen intraperitoneal (2 Fälle) oder intravenös (1 Fall) 1 ccm Serum von Rekonvaleszenten der Rattenbisskrankheit. Bei dem Falle, welchem das Serum intravenös injiziert worden war, konnte man 30 Minuten nach der Injektion schon mittelst Dunkelfeldbeleuchtung keine Spirochaete mehr im Blute finden, während sich vor der Injektion reichliche Spirochaeten nachweisen liessen.

In den anderen Fällen, denen das Serum intraperitoneal injiziert wurde, verminderte sich die Zahl der Spirochaeten 30 Minuten nach der Injektion so sehr, dass man mit grosser Mühe nur 1–2 Spirochaeten in einem ganzen Präparat finden konnte. Bei diesen Fällen vermehrten sich die Spirochaeten im Blute aber nach 1–2 Tagen wieder. Man konnte bei dem intravenös injizierten Falle am 3. Tage nach der Injektion mittelst Dunkelfeldbeleuchtung die Spirochaeten im Blute finden, obgleich sie sehr spärlich waren.

Die oben erwähnten Tatsachen zusammengefasst, kommt man zu dem Ergebnis, dass wir im Serum von Rekonvaleszenten der Rattenbisskrankheit einen dem sogenannten Erreger der Rattenbisskrankheit gegenüber spezifisch wirkenden Immunkörper nachweisen konnten und dass der Erreger der Rattenbisskrankheit endgültig festgestellt worden ist. Das Rekonvaleszentenserum von Rattenbisskrankheit vermag nicht nur unter dem Deckglas, sondern auch in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens diese Spirochaeten vollständig abzutöten. Die zu dem Pfeifferschen Versuch benutzten Meerschweinchen bleiben danach immer gesund. Wenn man den experimentell erkrankten Mäusen die dem gesamten Blute des Versuchstieres entsprechende Menge von Rekonvaleszenzserum der Rattenbisskrankheit intravenös oder intraperitoneal injiziert, so vermindern sich deutlich die Spiro-

chaeten, oder sie verschwinden wenigstens für eine gewisse Zeit. Wie lange dieser Immunkörper bei den Menschen, die einmal die Rattenbisskrankheit durchgemacht haben, im Blute zu finden ist, ist noch unklar. Man kann dies erst durch weitere Untersuchungen feststellen. Nach den obigen Tatsachen hatte das Serum bei Fall 1. im 11. Monate, bei Fall 2. im 6. Monate und bei Fall 3. im 3. Monate nach dem Krankheitsbeginn eine ziemlich deutlich spirochaetolytische und -zide Wirkung.

Schluss:

1. Wir konnten im Serum der Rekonvaleszenten der Rattenbisskrankheit den spezifischen Immunkörper, welcher die Spirochaete, den Erreger der experimentellen Rattenbisskrankheit, abtöten und auflösen kann, nachweisen.

2. Dass die von Prof. Dr. Futaki, Dr. Takaki, Dr. Taniguchi und Dr. Ōsumi entdeckte Spirochaeta mit dem zuerst von Dr. Ishiwara und Dr. Ōtahara gefunden Erreger der experimentellen Rattenbisskrankheit ein und dieselbe Spirochaeta ist, ist schon bekannt. Es wird dies durch die von uns oben angegebenen Untersuchungen weiter gestützt. Wir haben durch unsere Resultate über die ätiologische Rolle dieser Spirochaeten das Schlussurteil abgegeben.

3. Der im Serum der Rekonvaleszenten der Rattenbisskrankheit nachweisbare Immunkörper ist nicht so kräftig wie der bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica Inada.

Hier sei uns erlaubt, unserem Chef Herrn Prof. Dr. R. Inada für seine gütige Leitung und Unterstützung bei dieser Arbeit unseren herzlichsten Dank auszusprechen.

(Diese Mitteilung wurde schon im September 1916 im Nr. 1990 der Tokyoer Medizinischen Wochenschrift veröffentlicht.)

* * *

Literatur.

1. Futaki, Takaki, Taniguchi und Ōsumi; Studien über die Rattenbisskrankheit, Tokyo Igakkai Zasshi, Bd. XXIX, Nr. 23, Dezember 1915.

2. Ishiwara und Ōtahara, Experimentelle Untersuchung der Rattenbisskrankheit, Tokyo Igakkai Zasshi, Bd. XXX, Nr. 1, Januar 1915.

3. Ishiwara, Ōtahara und Tamura, Experimentelle Untersuchung der Rattenbisskrankheit (insbesondere über den Spirochaetenbefund), Tokyo Iji Shinshi, Nr. 1957, Januar 1916.

4. Ishiwara, Ōtahara und Tamura, Ueber die Spirochaeten der experimentellen Rattenbisskrankheit (I. Mitteilung), Nippon Eisei Gakkai Zasshi, Bd. II, Nr. 6, April 1916.

5. Futaki, Takaki, Taniguchi und Ōsumi, Ueber den Erreger der Rattenbisskrankheit, Igaku Chūo Zasshi, Nr. 230, Mai 1916.

6. Ishiwara, Ōtawara und Tamura, Ueber die experimentelle Rattenbisskrankheit, Ebenda.

7. Kitagawa und Mukōyama, Demonstration der von dem Tierexperiment der Rattenbisskrankheit gewonnenen Spirochaeten, Ebenda.

8. Mizukuchi, Studien über den Erreger der experimentellen Rattenbisskrankheit, Ebenda.

9. Futaki, Takaki, Taniguchi und Ōsumi, Vorläufige Mitteilung über die Reinkultur des Erregers der Rattenbisskrankheit (Spirochaete), Tokyo Iji Shinshi, Nr. 1974, Mai 1916.

10. Futaki, Takaki, Taniguchi und Ōsumi, Ueber die Reinkultur des Erregers der Rattenbisskrankheit und über 3 Fälle von dieser Krankheit, bei welchen die Spirocheten nachweisen liessen, Tokyo Iji Shinshi, Nr. 1976, Juni 1916.

11. Kaneko und Okuda, Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Rattenbisskrankheit und über die in den Nieren und Nebennieren eines an dieser Krankheit verstorbenen Kranken gefundenen Spirochaeten, als der Erreger dieser Krankheit, Iji Shimbun, Nr. 951 und 952, Juni 1916.

12. Matsuzaki, Yamamoto und Imai, Ueber die experimentelle Rattenbisskrankheit und den Erreger derselben (Spirochaeta), Tokyo Iji Shinshi, Nr. 1980 und 1981, Juli 1916.

Aus der 1. medizinischen Klinik der Kaiserlichen
Universität Kyushū, Fukuoka.
(Direktor: Prof. Dr. Ryōkichi Inada.)

Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Rattenbisskrankheit und über die in den Nieren und Nebennieren eines an dieser Krankheit verstorbenen Kranken gefundenen Spirochaeten als den Erreger dieser Krankheit.

Von

Dr. **Renjirō Kaneko** und Dr. **Kikuzō Okuda,**
Assistenten der Klinik.

(Hierzu Tafel I-II.)

Wenn auch die Rattenbisskrankheit schon vor langer Zeit von Prof. Miyake und anderen in Japan als eine besondere Krankheit erkannt und die Symptomatologie derselben genau beschrieben wurde, so wissen wir doch über die pathologische Anatomie äusserst wenig. Es gibt nach Dr. Ishiwara nur zwei Sektionsfälle, einen von Blake, einen anderen von Miura und Toriyama.

Der Erreger der Rattenbisskrankheit war bis vor kurzem nicht bekannt. Neuerdings haben Futaki, Takaki, Tanikuchi und Ōsumi eine neue Art Spirochaete als den Erreger der Rattenbisskrankheit angesprochen. Sie fanden nämlich lange Spirochaeten vom Kawakami-typus in der regionären Lymphdrüse beim Anfalle am 10ten–13ten Krankheitstage und im Presssaft der Haut der von der Ratte gebissenen Stelle beim Anfalle am 33sten Krankheitstage. Diese Spirochaeten sind in ihrer ersten Mitteilung genau beschrieben. Diese langen Spirochaeten sind 9–10 μ lang. Die im Drüsenpunktat gefundenen Spirochaeten zeigten einige schwache Krümmungen und die im Schnittpräparate der Lymphdrüse gefundenen zahlreiche dichte und

steile Krümmungen. Später fanden sie viel kürzere Spirochaeten vom Naganobori-typus in der Bissstelle beim Menschen und im Blute der Mäuse, welche eine Injektion des Krankenblutes an verschiedenen Krankheitstagen bekommen hatten. Diese Spirochaeten sind in ihrer zweiten Mitteilung genau beschrieben. Sie sind 2–6 μ lang, etwas dick und zeigen im fixierten Präparate ganz regelmässige, dichte und steile Krümmungen und tragen an beiden Enden je einen feinen Endfaden. Da diese langen und kurzen Spirochaeten morphologisch zu verschieden sind, und diese beiden bei der Rattenbisskrankheit nachgewiesen wurden, so entstand die Frage, ob diese beiden Spirochaeten ein und derselbe Art angehören, oder ob die Rattenbisskrankheit durch zwei verschiedenartige Spirochaeten verursacht werden kann. Diese Frage konnten Prof. Futaki und seine Schüler damals noch nicht beantworten. Indessen fanden Dr. Ishiwara und seine Mitarbeiter beim Studium der experimentellen Rattenbisskrankheit die Spirochaeten vom kurzen Typus. Sie liessen die Ratte in das Pfötchen des Meerschweinchens beissen und fanden im Blute dieser von der Ratte gebissenen Meerschweinchen die Spirochaeten vom kurzen Typus. Diese Spirochaeten sind kurz und dick, tragen ebenfalls Endfäden und stimmen morphologisch mit den Futakischen kurzen Spirochaeten vollständig überein. Kitagawa und Mukōyama und Midzukuchi berichteten ebenfalls über die Spirochaeten, welche sie bei der experimentellen Infektion dieser Krankheit gefunden hatten.

Da wir neuerdings einen typischen Fall dieser Krankheit sezieren und genaue pathologisch-anatomische Untersuchungen ausführen konnten und insbesondere in diesem Falle eine Art Spirochaete im Gewebe fanden, so teilen wir hier die Ergebnisse davon nebst den histologischen Untersuchungen der Lymphdrüsen und des Hautknotens von einigen Fällen mit. Dadurch konnten wir die Anschauung von Prof. Futaki und seinen Schülern, die die Spirochaeten als den Erreger dieser Krankheit zum ersten Male hervorgehoben haben, bestätigen, und weiter sind wir zu dem Ergebnisse gelangt, dass der von ihnen früher im Menschengewebe gefundene lange Typus der Spirochaeten und der später im experimentell infizierten Tiere gefundene kurze Typus nicht als zwei verschiedene Arten, sondern als ein und dieselbe Art aufzufassen ist. Ausserdem konnten wir die Verteilung und die Formen der Spirochaeten im Gewebe genau studieren.

Wir wollen zuerst den Spirochaetenbefund beschreiben und dann zur pathologischen Anatomie übergehen.

I. Der Befund der Spirochaeten im Gewebe.

Die Krankengeschichte des sezierten Falles wird im nächsten Kapitel gegeben.

Während der fieberfreien Zeit dieses Kranken untersuchten wir das Krankenblut, selbst die Meerschweinchen, welche die Injektion des Krankenblutes bekommen hatten und die lokale angeschwollene Lymphdrüse auf Spirochaeten, aber vergebens. Später konnten Prof. Dr. Ido und wir im Blutstrichpräparate auf der Höhe der Krankheit einige kurze Formen der Spirochaete finden.

Die Verteilung der Spirochaeten in den Organen.

Beim Suchen nach den Spirochaeten richteten wir zuerst unser Augenmerk auf die Nebennieren und die Nieren, da Dr. Ishiwara und seine Mitarbeiter beim Studium der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens die Spirochaeten hauptsächlich in den Nebennieren gefunden hatten und weil die Spirochaeta icterohaemorrhagiae, der Erreger der Weilschen Krakheit, nach unserer Untersuchung bis in das spätere Rekonvaleszenzstadium in den Nieren nachgewiesen wurde. Nach mehrmaligen, genauen Untersuchungen konnten wir zuletzt ziemlich zahlreiche Spirochaeten in diesen Organen, insbesondere in den Nieren, nachweisen.

Die Spirochaeten lagern in den Nieren fast ausschliesslich in den Harnzylindern und Zylindroiden der geraden Harnkanälchen und zwar in den Henleschen Kanälchen und den Schaltstücken in der Grenzschicht. Die freien Lumen der Harnkanälchen und das Interstitium enthielten niemals die Spirochaeten. In den Nebennieren fanden wir die Spirochaeten in den Rindenzellen. Ausserdem konnten wir im Interstitium des Hodens eine kurze Spirochaete nachweisen. Andere untersuchte Organe, wie die Leber, die Lymphdrüse, die Milz, die Lunge, der Darm, der Magen, die Harnblase, die Prostata, das Herz und das Gehirn erwiesen sich als spirochaetenfrei, ebenso die im Orthschen Gemisch fixierte Haut der gebissenen Stelle und die angeschwollene regionäre Lymphdrüse.

Die in den oben erwähnten Organen gefundenen Spirochaeten betrugen im ganzen über 100 Exemplare in ungefähr 30 Präparaten und befinden sich, wie oben gesagt, hauptsächlich in den Zylindern und Zylindroiden der Nieren. In den Nebennieren fanden wir 7 Exemplare in 10 Präparaten und in den Hoden in einigen Präparaten 1

Exemplar. Die Auffindung der Spirochaeten im Gewebe war also nicht leicht. Wir mussten aus verschiedenen Stellen der Nieren die Schnittpräparate anfertigen und mikroskopieren, bis wir zuletzt die Spirochaeten finden konnten. Die Verteilung der Spirochaeten ist sehr ungleichmässig. An dichtester Stelle konnten wir 5–6 Exemplare in einem Zylinder und bis 28 Exemplaren in einem Präparate finden. Die Spirochaeten wurden aber trotz peinlichsten Suchens im allgemeinen in den meisten Präparaten vermisst.

Die Formen der von uns gefundenen Spirochaeten. Wie die Abbildung zeigt, sind die Spirochaeten im Gewebe ziemlich verschieden geformt. Die Spirochaeten sind möglichst treu in Bezug auf die Länge und Form gezeichnet worden. Die Spirochaeten sind lang oder kurz, dick oder fein. Sie erscheinen rigid oder zart, die Kontur glatt oder zackig. Die Krümmungen der Spirochaten sind regelmässig oder unregelmässig, seicht oder tief, steil oder träg, dicht oder locker. Die Verschiedenheit der Formen ist so gross, dass man glauben könnte, man habe viele Arten von Spirochaeten vor sich. Wenn man aber die gefundenen Spirochaeten der Länge nach einreiht und ansieht, so findet man, dass sie in die kurzen und die langen Typen eingeteilt werden können. Da aber diese beiden Typen allmählich in einander übergehen, so findet man natürlich zahlreiche unregelmässig geformte Uebergangsformen.

Die Spirochaeten vom kurzen Typus sind von 1,7 bis 5,0 μ lang, in der Regel dicht und regelmässig gekrümmt. Die regelmässig gekrümmten Spirochaeten sind relativ dick, glattrandig und durch Silberimprägnation sehr schwarz gefärbt. An Krümmungen zählt man 2–6, die relativ steil sind. Man findet selten an einem oder beiden Enden feine, wie Endfaden aussehende etwas schwächer gefärbte Gebilde. Diese regelmässig gekrümmten kurzen Spirochaeten sind den von Ishiwara gefundenen kurzen Spirochaeten gleich. Zum grossen Teile sind die kurzen Spirochaeten aber mehr rigid und wie die Abbildungen zeigen, unregelmässig gekrümmt. Sie sind mehr atrophisch, nicht glattrandig und zeigen verschiedene abweichende Formen. Die im Blutstrichpräparate gefundene Spirochaeten zeigten regelmässige Krümmungen.

Die Spirochaeten vom langen Typus sind 6,0–10,0 μ lang, zeigen meist zahlreiche kleine, steile, unregelmässige und einige grosse Krümmungen. Sie sind nicht glatt und regelmässig geformt und sehen mehr rigid aus.

Diese kurzen und langen Typen stimmen mit den von Futaki und seinen Schülern beschriebenen vollständig überein. Wir konnten sogar die uns von Prof. Futaki gütigst gesandten Präparate der durch Injektion mit Krankenblut infizierten Maus ansehen und uns überzeugen, dass seine Spirochaeten vom kurzen Typus mit unseren kurzen Spirochaeten übereinstimmen. Nur sind unsere zum grossen Teil etwas dünner und rigider als die Futakischen, da unser Fall vom Menschen stammt. Die Endfäden sind bei unseren Spirochaeten auch vorhanden. Die Spirochaeten vom langen Typus nach Futaki, welche wir in den von ihm demonstrierten Präparaten wirklich sehen konnten, sind mit unseren langen Spirochaeten morphologisch ganz identisch. Wir konnten neuerdings die Meerschweinchen, welche Prof. Dr. Ido und seine Mitarbeiter in unserer Klinik durch Rattenbiss infizierten, histologisch genau untersuchen. Diese experimentell im Tierkörper gefundenen Spirochaeten, worauf Ishiwara als erster aufmerksam gemacht hat, sind den Futakischen und unseren kurzen Spirochaeten morphologisch gleich.

Epikrise: Wir müssen hier einige über den eigentümlichen Modus der Verteilung der Spirochaeten der Rattenbisskrankheit in den Organen unseres Falles widmen. Bei der Weilschen Krankheit ist die Verteilung der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae in den Organen je nach dem Stadium verschieden. Die Spirochaeten zirkulieren im Anfangsstadium im Blute. Sie sind aber im Rekonvaleszenzstadium nach der vollkommenen Entwicklung des Immunkörpers nur in den Nieren nachzuweisen. Es scheint auch bei der Rattenbisskrankheit eine ähnliche Verteilung vorhanden zu sein. Bei den experimentell infizierten Meerschweinchen zirkulieren die Spirochaeten im peripheren Blute. Bei den Menschenfällen verhält es sich ebenso, da man die Mäuse und Meerschweinchen durch Injektion des Krankenblutes infizieren kann und man ausserdem im Höhestadium der Krankheit die kurzen Spirochaeten, wenn auch spärlich, im Blute mikroskopisch nachweisen kann. Wir fanden aber die Spirochaeten in unserem Falle hauptsächlich in den Nieren, obgleich wir im Höhestadium im peripheren Blute sie nachweisen konnten. Diese hauptsächliche Lokalisation in den Nieren ist höchstwahrscheinlich im späteren Krankheitsstadium als die gewöhnliche und ausschliessliche zu betrachten, da sich unser Kranker zur Zeit des Todes nicht im Höhestadium der Krankheit befand. Diese Lokalisation ist auf die Entstehung des spirochaetolytischen und -ziden Antikörpers im Ver-

laufe der Krankheit zurückzuführen. Dass die Bildung des Antikörpers auch bei der Rattenbisskrankheit stattfindet, wurde von unserem Chef Prof. Inada zuerst vermutet und dann von Dr. Ido und seinen Mitarbeitern in unserer Klinik wirklich nachgewiesen. Aus der Analogie mit der Weilschen Krankheit geschlossen, ist die obengegebene Deutung zutreffend. Ebenso ist die unregelmässige Verteilung der Spirochaeten in den Nieren auf die partielle Vernichtung der Spirochaeten durch den Antikörper zurückzuführen. Es tut uns sehr leid, dass wir durch den Nachweis des spirochaetoziden und -lytischen Antikörpers im Blutserum dieses Kranken einen Stützpunkt für unsere Anschauung nicht liefern konnten, da wir damals das Vorhandensein des Antikörpers wohl vermuten, aber es durch Experimente direkt nachzuweisen nicht vermochten.

Dass unsere Spirochaeten im allgemeinen ungleichmässige Krümmungen zeigen, rigid und starr aussehen, könnte auch als die Folge der Einwirkung des Immunkörpers gedeutet werden. Bei Spirochaetosis ictero-haemorrhagica Inada wissen wir, dass die Spirochaeten im Krankheitsverlaufe durch die Einwirkung des spirochaetolytischen und -ziden Antikörpers allmählich verschwinden und verschiedene, unregelmässige, sogennante Degenerationsformen zurücklassen. Bei der Rattenbisskrankheit ist es höchstwahrscheinlich ebenso der Fall. Im Tierkörper, bei welchem kein spezifischer Immunkörper entwickelt wird, gedeihen die Spirochaeten in typischen regelmässigen Formen, wie es bei den Futakischen kurzen Spirochaeten und Ishiwaraschen Spirochaeten der Fall ist. Dem entspricht auch der Befund der kurzen Spirochaeten im Blute im Höhestadium unseres Kranken.

Endlich entsteht die wichtige Frage, ob die kurzen und die langen Spirochaeten zwei verschiedene Arten darstellen oder ein und derselben Art angehören. Prof. Futaki schien, die kurzen und langen Spirochaeten für Spirochaeten ganz verschiedener Art zu halten, obgleich er darüber sehr zurückhaltend war. Deswegen musste er in Frage der aetiologischen Einheit der Rattenbisskrankheit im Unklaren bleiben. Nach dem Ergebnis unserer histologischen Untersuchungen müssen diese beiden Formen der Spirochaeten ein und dieselbe Art sein, da die beiden Formen morphologisch allmählich ineinander übergehen, wenn auch zwischen den längsten und den kürzesten Spirochaeten eine grosse morpholo-

gische Differenz vorhanden ist. Ausserdem ist es uns in unserem Falle undenkbar, dass die Spirochaeten von verschiedenen Arten gleichzeitig dasselbe Individuum infizierten und in denselben Harnzylindern lagern. Wie schon beschrieben, können die Spirochaeten der Rattenbisskrankheit im Krankheitsverlaufe durch die Entwicklung des Antikörpers ziemlich stark deformieren. Somit kann man die langen Spirochaeten als veraltete oder degenerierte Spirochaeten auffassen. Dafür spricht, dass die langen Spirochaeten unregelmässig und starr gekrümmt sind und fast ausschliesslich im menschlichen Gewebe gefunden werden. Die kurzen Spirochaeten sind dagegen junge und frische Formen und gelten als Typus. Sie sind regelmässig gekrümmt und sind in Blute der Rattenbisskranken und Tierkörper zu finden.

Zu unserer Freude gelangten Futaki und seine Mitarbeiter zwei Wochen vor unserer Veröffentlichung auf Grund der Ergebnisse der Reinkultur zu gleicher Ansicht, wie wir es auf Grund von histologischen Untersuchungen taten.

II. Pathologische Anatomie.

Krankengeschichte: Hier geben wir kurze Auszüge aus dem Krankenjournale.

Fall 1. Z. I., 70 J. alter Lokomotivenführer. Klinische Diagnose: Rattenbisskrankheit.

Anamnese: Vor einem Monate bekam der Patient mitten im Schlafe eine etwas blutende Wunde durch Rattenbiss an der Radialseite des linken Zeigefingers. Nach zwei Wochen trat Rötung mit Anschwellung an der gebissenen Stelle auf. Da diese Anschwellung ziemlich stark empfindlich war, wurde sie von einem Arzt inzidiert. Am nächsten Tage bemerkte der Kranke viele ca. zeigefingerspitzgrosse gerötete Exantheme, welche reihenförmig an dem Radialrande der Beugeseite des linken Vorderarms lokalisiert waren. Diese Exantheme schwollen danach allmählich ab und wurden blässer. Jetzt sind nur 4 davon noch zurückgeblieben. Auf der linken Kubitalgegend und der Beugeseite des linken Oberarms befanden sich ebenfalls gleichbeschaffene Exantheme. Dazu bemerkte der Patient angeblich längs der Sehne des Streckers des Zeigefingers 2 gleichbeschaffene Exantheme. 20 Tage nach dem Rattenbiss bemerkte der Patient die Anschwellung der linken Achseldrüsen. Diese Drüsen vergrösserten sich bis Taubeneigrösse und wurden sehr schmerzhaft. Das Fieber ist bis jetzt noch nicht genau gemessen worden. Aber seit Inzision def Wunde ist ab und zu Fiebergefühl vorhanden. Seit einigen Tagen sind leichtes Frösteln, Fieber, Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit vorhanden.

Aufgenommen am 18. Oktober 1915 in unsere Klinik.

Status praesens: Mittelgrosser Mann von mittelmässiger Ernährung. Konjunktiven stark hyperaemisch. Gaumen- und Pharynxschleimhaut ebenfalls stark hyperaemisch. Zunge dick und weisslich belegt. Die linken Achseldrüsen sind bohnengross bis taubenei-

gross angeschwollen, leicht druckempfindlich. Beide Kubitaldrüsen bis linsengross angeschwollen, elastisch weich, nicht druckempfindlich. Inguinaldrüsen nicht angeschwollen. Die Wand der Radialarterien etwas derb. Die Leber 2 querfingerbreit unterhalb des Rippenbogens fühlbar, nicht druckempfindlich. Die Milz nicht fühlbar. Kein Aszites. Der Harn zeigt nichts Besonderes. Lokaler Befund: Linker Zeigefinger zeigt einen 1 cm langen narbigen Streif, welcher der Inzisionsstelle entspricht. Die Beugung desselben ist dadurch etwas erschwert. Die Haut an der Dorsalseite des linken zweiten Metacarpophalangealgelenkes etwas erodiert und zum Teile narbig gespannt. Die Umgebung davon gerötet und heiss. Auf der Dorsalfläche der linken Hand findet man einige bis ca. markstückgrosse, stark gerötete und etwas erhabene Exantheme. Entlang der Radialseite des Vorder- und Oberarmes sind mehrere ebensolcher Exantheme zu finden. Diese Exantheme sind durch feine rötliche Streifen miteinander verbunden. Blutbefund: Am 20. Oktober, bei ansteigendem Fieber: Hämoglobingehalt (Sahli) 60%, rote Blutkörperchen 4,012 Millionen, weisse Blutkörperchen 5600. Am 29. Oktober, in der anfallsfreien Zeit: Hämoglobingehalt 64%, rote Blutkörperchen 4,29 Millionen, weisse Blutkörperchen 4200. Am 2. November, bei absteigendem Fieber: rote Blutkörperchen 3,99 Millionen, weisse Blutkörperchen 12100.

Verlauf: Durch senile Anorexie ging der Kranke 7 Wochen nach der Aufnahme zu Grunde. Während der Aufnahme zeigte er im ganzen 8 Mal Fieberanfälle. Jeder Anfall dauerte 3–4 Tage, anfallsfreie Zeit meist 2–3 Tage. Im Krankheitsbeginn war der Fieberanfall ganz typisch, aber im späteren Krankheitsstadium wurde er mehr und mehr atypisch, und es kamen oft viele remittierende Temperatursteigerung vor. Die Höhe des Fiebers betrug bei jedem Anfalle durchschnittlich 38,5–39,5°C höchstens bis 40,1°C. In der Fieberzeit und fieberfreien Zeit wurden Blutuntersuchungen und Tierexperimente ausgeführt. Die linke Achseldrüse, welche im Beginn der Aufnahme taubeneigross angeschwollen war, verkleinerte sich allmählich, und am 30. Okt., an welchem sie exzidiert wurde, war sie schon nur noch bohnengross. Diese exzidierte Drüse war etwas platt und elastisch weich. Schnittfläche zum Teil hyperämisch, zum Teil grauweisslich markig. Die eine Hälfte dieser Drüse wurde zum Tierexperiment, die andere zur histologischen Untersuchungen verwendet. Hautexantheme blassten allmählich ab, und am 26. Okt. fand man keins mehr.

Der Patient kam allmählich herunter und magerte ab. Trotz sorgfältiger Behandlung starb er an Inanition und Marasmus am 6. Dezember dieses Jahres.

Nach 9 Stunden wurde der Fall im pathologischen Institute von Dr. Sato, Assistent im pathologischen Institute, obduziert.

Sektionsbefund: Eine schlecht ernährte, alte männliche Leiche. Totenstarre nur an den Kniegelenken zu konstatieren. Aeussere Haut trocken, schmutzig und dunkelbräunlich, linke obere Extremität zeigt einen narbigen Streif am Zeigefinger. Es sind weder Oedeme noch Exantheme vorhanden. In der Bauchhöhle keine abnorme Flüssigkeit. Mesenteriallymphdrüsen bis kleinfingerspitzgross angeschwollen, Schnittfläche etwas injiziert. Im Herzbeutel ein Esslöffel voll seröser, mit Fibrinfetzen vermengter Flüssigkeit, innere Fläche des Herzbeutels etwas getrübt. Das Herz im diastolischen Stillstande, leichenfaustgross, wiegt 265 g. Im linken Ventrikel des herausgenommenen Herzens kein flüssiges und geronnenes Blut, im rechten Ventrikel dagegen eine kleine Menge von Speckgerinnsel. Das Perikardium etwas getrübt, das Endokardium glanzlos, Intima der Aortenwurzel zeigt hochgradige arteriosklerotische Flecken, Klappenapparate aber nichts Besonderes. Das Myokardium weich, etwas gelbbräunlich.

Die Milz etwas weich, 8,0 : 7,0 : 1,5, 64 g, also etwas klein, Kapsel gerunzelt, Schnittfläche balkenreich. Die beiden Lungen ziemlich stark anthrakotisch, auf der Schnittfläche

12
21
100
1
1

hyperämisch und zeigen hier und da luftarme konsistentere Herde. Hilusdrüsen der Lungen etwas angeschwollen.

Die linke Niere 12,0 : 5,0 : 3,0, 116 g, Kapsel schwer abziehbar, Oberfläche nicht glatt, zum Teile höckrig und granuliert, Blutgehalt etwas reichlich. Ausserdem zeigt die Oberfläche hie und da verschiedene grosse Harnzysten. Schnittfläche hyperämisch, Rinde etwas schmal, Columna Bertini gelblich granuliert, Nierenbeckenschleimhaut etwas hyperämisch, Konsistenz etwas zugenommen. Das Parenchym im allgemeinen matt und getrübt. Die rechte Niere 11,0 : 4,5 : 2,5, 98 g, im allgemeinen wie die linke Niere beschaffen. Die beiden Nebennieren hyperämisch.

Die Leber 30,0 : 13,5 : 5,5, 1062 g. Die Oberfläche glatt, auf dem rechten Lappen eine Rippenfurche. Das Parenchym auf der Schnittfläche gelblich, nicht glänzend, Azinuszeichnungen doch erkennbar, Blutgehalt zugenommen, Konsistenz etwas derb. Die Gallenblase enthält grünliche schleimige Galle. Die Schleimhaut bietet nichts Besonderes dar.

Der Magen enthält eine kleine Menge schleimiger Masse, Schleimhaut hyperämisch und getrübt. Die Duodenalschleimhaut ebenso beschaffen, Papilla duodeni gut durchgängig. Das Pankreas auf der Schnittfläche deutlich hyperämisch. Die Schleimhaut des Dünn- und Dickdarmes getrübt und hyperämisch, keine Anschwellung der Follikel.

Die Harnblase enthält eine kleine Menge getrübten Urin und zeigt hochgradige Hyperämie der Schleimhaut. Die Prostata schiefrig verfärbt, nicht hypertrophiert.

Schädelhöhle eröffnet. Subdural findet man eine grosse Menge seröser Flüssigkeit. Weiche Meningen etwas getrübt und hyperämisch. Schnittfläche der Hirnsubstanz zeigt leichte Hyperämie. Tibiaknochenmark zeigt makroskopisch nichts Besonderes.

Sektionsdiagnose: Rattenbisskrankheit. 1. Marasmus universalis. 2. Degeneratio parenchymatosa cordis, hepitis, renum. 3. Gastroenteritis catarrhalis. 4. Cystitis catarrhalis. 5. Oedema et hyperaemia meningea. 6. Arteriosclerosis gradus gravioris. 7. Nephritis interstitialis chronica.

Histologischer Befund: Lokale Lymphdrüsen: Die schon etwas verkleinerte, am 30. Okt. während des Lebens exzidierte linke Achseldrüse histologisch untersucht. Die Untersuchung auf den Erreger ist, wie schon beschrieben, negativ ausgefallen. Die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparate zeigen im allgemeinen eine einfache Hyperplasie des adenoiden Gewebes. In der Kapsel und in seiner Umgebung sieht man Infiltration mit Plasmazellen und verschiedenen Leucocyten. Das Parenchym ist stark hyperämisch, zeigt aber keine deutlichen regressiven oder hochgradigen entzündlichen Veränderungen.

Die übrigen bei der Autopsie gewonnenen Organe wurden in verschiedenen Lösungen fixiert und mit verschiedenen Farbstoffen gefärbt. Wir geben hier eine übersichtliche Beschreibung der Hämatoxylin-Eosinpräparate.

Die Niere: Bei schwacher Vergrösserung kann man schon die hyaline Degeneration der Glomeruli, die Wucherung des Interstitiums und Zylinder sowie Zylindroidenbildungen in den Harnkanälchen konstatieren. Die Rinde und das Mark sind hie und da stark hyperämisch. Man sieht ab und zu viele subkapsuläre Einziehungen in der Rinde. Sie bestehen aus narbigem Gewebe, welches hyalin degenerierte Glomeruli und die Reste der Harnkanälchen enthält. Hier ist die zellige Infiltration besonders hochgradig.

Bei starker Vergrösserung sieht man ziemlich deutliche Veränderungen an den Harnkanälchen, besonders an den gewundenen. Die Zellen derselben sind stark angeschwollen und zum Teil degeneriert, sodass die Kerne stellenweise ungefärbt bleiben und die Zellen total nekrotisch sind. Diese nekrotischen

Zellen sind mit Hämatoxylin-Eosin blass rötlichviolett gefärbt. Einige Zellen zeigen bei den Sudanpräparaten feine Fettkörnchen. An anderen Stellen sieht man starke Desquamation und Zerstörung des Zelleibes. Dort ist die Kernfärbung aber meist erhalten. Die Wandepithelien der unteren Abschnitte der gewundenen Harnkanälchen, der Henleschen Schleifen und der Schaltstücke zeigen im allgemeinen leichtere Veränderungen. Hier sind die Kerne gut färbbar. Es kommt hier keine Nekrose vor, obgleich die Zerstörung und Desquamation der Epithelien manchmal hochgradig ist. Die Infiltration der Fettkörner tritt im unteren Abschnitte der Kanälchen stärker hervor. In den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen sind die Fettkörner sehr fein und zeigen den Charakter der lipoiden Substanz, während in den Epithelien der geraden Harnkanälchen die Infiltration mit grösseren Fetttröpfen gewöhnlich ist. Diese Erscheinung wurde auch bei Spirochaetosis ictero-haemorrhagica Inada von uns konstatiert. Harnzylinder sowie Zylindroide sind ausschliesslich hyaline. Sie enthalten nur selten Blutzellen, desquamierte Epithelien. Man findet ziemlich reichliche Harnzylinder hauptsächlich im unteren Abschnitte der Kanälchen und zwar in den unteren gewundenen Kanälchen, Henleschen Schleifen und Schaltstücken usw. Ab und zu findet man einen runden geschichteten hyalinen Körper im stark erweiterten Kanälchen. Markkanälchen enthalten auch zahlreiche Zylinder.

Die Glomeruli sind hie und da zum Teile oder total hyalin entartet. Einige Glomeruli sind mehr oder weniger stark hyperämisch. In den Bowmanschen Kapseln sieht man keine abnorme Flüssigkeitsansammlung.

Das Interstitium ist stark erweitert, aber es zeigt weder neue Bindegewebswucherung noch starke zellige Infiltration. Das Interstitium ist im allgemeinen ödematös durchtränkt und zum Teil hyalin umgewandelt. Die Blutgefässe zeigen keine deutliche Veränderung.

Die Leber: Die Leberzellen färben sich durch Hämatoxylin-Eosin blass rötlichviolett und enthalten oft Fettkörner, feine Vakuolen und ab und zu gelbbräunliche Pigmentkörner in der Umgebung der Kerne. Anschwellung und Trübung der Leberzellen sind nicht hochgradig ausgeprägt. In den mit Sudan III gefärbten Präparaten zeigen die Leberzellen im Azinuszentrum eine Infiltration mit feinen Fettkörnern, während in den Zellen der Azinusperipherie eine Anhäufung grosser Fetttropfen zu konstatieren ist. Die Zentralpartie des Azinus ist deutlich gelockert und die Leberzellen zeigen hier besonders starke Degeneration. Sie sind atropisch, zum Teil zerbröckelt, zum Teil nekrotisiert und viele davon total verschwunden. Die Lücken sind mit den Blutzellen ausgefüllt. Dort findet man weiter Nekrobiose verschiedenen Grades der Leberzellen. Die Kerne sind zum Teil ungefärbt, zum Teil gänzlich zerbröckelt und zuletzt verschwunden. Hier ist die fettige Degeneration hochgradig. Die Leberzellen der Azinusperipherie sind relativ kompakt und zeigen keine Besonderheiten. Die Sternzellen sind leicht angeschwollen, zum Teil fettig degeneriert. Einige davon haben Blutzellen und Pigmentkörner aufgenommen. Das Interstitium zeigt keine besondere Veränderung. Geringe Infiltration von Rundzellen hie und da zu finden. An den Gallengängen nichts besonders Bemerkenswertes. Selten zeigen die Wandepithelien Infiltration mit Fettkörnern.

Die Milz zeigt keine Besonderheiten. Die Follikel sind nicht vergrössert, Balken gut entwickelt. Hie und da zeigt sich deutliche Hyperämie. Zentralarterien sind verdickt, und die Intima davon ist hyalin degeneriert. Die vereinzelten Pulpazellen zeigen schlechte Kernfärbung und sind gänzlich destruiert. Es fehlt aber ein grosser nekrotischer Herd. Keine zellige Infiltration, keine Pigmentablagerung, keine Erythrophagozytose und keine Mikroorganismen sind zu konstatieren.

Die Nebenniere zeigt in der tiefen Schicht der Rinde zirkumskripte Hyperämie, sie hat leichte Lockerung der Zellen hervorgerufen. Die Herzmuskeln sind etwas matt und getrübt, sonst zeigen sie weder fettige noch andere Degeneration. In den Fasern findet man nahe den beiden Enden der Kerne zahlreiche Pigmentkörner, welche mit Sudan III gelblich verfärbt sind (braune Atrophie). Die derbe Stelle der Lunge zeigt die katarrhalische Veränderung.

Die Mesenterialdrüsen: Die Blutgefässe im Mark sind stark erweitert und gefüllt. Die Lymphsinus sind auch erweitert. Die Endothelien zeigen Desquamation und Degeneration und nehmen häufig die Erythrocyten auf. Man findet ausserdem ganz zerstreut einige degenerierte Zellen in den Sinus und Follikeln. Schleimhäute des Magendarmtraktus sind mit Schleim bedeckt und zeigen Desquamation der Epithelien und zellige Infiltration in der Propria. Die Muskelfasern des Gastrocnemius sind hier und da leicht angeschwollen und zum Teil hyalin homogen umgewandelt. Doch findet man daselbst keine hochgradige Zerstörung der Fasern. Fettige Degeneration nicht zu sehen. Die Nervenzellen der Hirnrinde und des Rückenmarkes sind ab und zu leicht angeschwollen oder zerstört. Einige Nervenzellen sind pyknotisch, Kernfärbung wird vermisst. Die Nervenfaser zeigt, wenn auch nur ganz selten leichte Anschwellung und Zerstückelung. Die gebissene Stelle der Haut zeigt schon narbige Beschaffenheit.

Fall 2. R.H. 40 j. Bäuerin. Aufgenommen in der zweiten medizinischen Klinik am 28. Juli 1908.

Anamnese: Vor 70 Tagen bekam die Patientin im Schlafe eine Wunde durch Rattenbiss in der Mitte der oberen Mundlippe. Dabei blutete die Wunde. Die Wunde heilte nach einigen Tagen. Nach einem Monate bekam die Patientin Rötung und Anschwellung der gebissenen Stelle. Diese Stelle war stark empfindlich. Die Anschwellung und Rötung erstreckten sich allmählich bis zum rechten Mundwinkel und dann bis zur Submaxillargegend. Seither bekommt sie anfallsweise Frösteln und Fieber mit Kopfschmerzen und allgemeiner Mattigkeit. Der erste Anfall dauerte ca. 1 Woche lang. Nach eine Woche langem Intervall kehrte der nächste Anfall wieder. Dabei bemerkte die Patientin ausser der Anschwellung der Lippen ca. 10 zerstreute zeigefingerspitz- bis walnusgrosse rote Exantheme an den Extremitäten und an der vorderen Brust. Dabei trat auch hohes Fieber mit Nausea, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Kopfschmerzen usw. auf. Nachher liessen die Anschwelluug der Lippe und Hautexantheme allmählich nach. Das Fieber tritt anfallsweise auf. Häufig kam Erbrechen hinzu.

Status praesens: Mittelmässig gebaut, mittelmässig ernährt. Am linken Mundwinkel befindet sich ein ca. 2 cm breiter rotbrauner Fleck. Vordere Halsgegend zeigt zahlreiche, zum Teil konfluierende gleichgrosse und gleichbeschaffene Exantheme. An den vier Extremitäten sind ebenso beschaffene 1 bis 4 cm breite Flecken vorhanden. Ausserdem bemerkt man am ganzen Körper ganz zerstreut ausgebreitete, sehr kleine durch Fingerdruck abblassende rote Flecken. Die Zunge grauweisslich belegt. Der Puls 120, regelmässig, und gespannt. An Brust- und Bauchorganen nichts Besonderes. Biceps und Brachialis int. etwas druckempfindlich. Untersuchung auf Eiweiss im Urine negativ ausgefallen. Oedeme keine. Körpertemperatur 38,8°C.

Verlauf: 30./VII. Blutbefund: Weisse Körperchen 14333, rote Blutkörperchen 3,495 Millionen. 8./VIII. Fiebersteigerung bis 38,7°C, Erbrechen. 10./VIII. Muskelschmerz an den unteren Extremitäten. 12./VIII. Exantheme und Rötung des Mundwinkels zum Teil abgeblasst. 15./VIII. Mehrmals Erbrechen. 18./VIII. Puls beschleunigt. 20./VIII.

Fiebersteigerung bis 39°C, Pulszahl zugenommen, 150 pro Minute, regelmässig und klein. Harnentleerung aufgehört, Meteorismus stark. 22./VIII. Bewusstsein getrübt, zuletzt Tod durch Herzlähmung. Nach 12 Stunden seziert.

Sektionsbefund: (Dr. Ogata im pathologischen Institute). Körperlänge 150 cm, Körpergewicht 36,4 kg., Ernährung schlecht. Totenstarre nur an den Kniegelenken. Leichenflecken diffus am Rücken und Nacken zu konstatieren. Bauch etwas aufgetrieben. Aeussere Haut blass und trocken, keine Exantheme und keine Oedeme. In der Bauchhöhle ca. 100 ccm gelbliche klare Flüssigkeit. Darmrohr durch Gas mässig stark aufgebläht. Darmserosa blass und schiefrig verfärbt. Zwerchfellstand beiderseits der Höhe des vierten Interkostalraums entsprechend. In der Brusthöhle keine abnorme Flüssigkeit. Beide Lungen frei von Verwachsungen. Der Herzbeutel enthält ca. 1 Esslöffel klare gelbe Flüssigkeit, innere Fläche des Herzbeutels etwas injiziert. Das Herz fast leichenfaustgross, enthält in der rechten Kammer eine grosse Menge, in der linken Kammer eine mittelmässige Menge dunkelrötlichen flüssigen Blutes und Speckgerinnsel. Epikardiales Fettgewebe mässig entwickelt, etwas ödematös. Das Endokardium glatt, Myokardium etwas getrübt, Konsistenz des Herzens etwas weich. Intima der Aortenwurzel zeigt in der Nähe der Aotenklappen einige gelbe Platten. Linke Lunge voluminös. Hinterer unterer Rand des Unterlappens zeigt hypostatische Induration. Schnittfläche blutreich, Bronchialschleimhaut stark hyperämisch. Einige Peribronchialdrüsen etwas angeschwollen und stark anthrakotisch. Rechte Lunge saft- und blutreich, im allgemeinen wie die linke beschaffen. Die Milz 12,0 : 5,0 : 2,0, 58 g, Kapsel gerunzelt, Schnittfläche blutreich, Follikel und Balken gut sichtbar, Konsistenz etwas weich. Die linke Niere 11,5 : 6,0 : 2,5, 117 g, Kapsel leicht abziehbar, auf der äusseren Fläche sieht man eine erbsengrosse Harnzyste. Das Parenchym zeigt auf der Schnittfläche leichte Trübung, Columna Bertini etwas angeschwollen, Parenchym etwas gelblich nuanciert, Grenze beider Substanzen stellenweise undeutlich. Die rechte Niere 11,3 : 6,0 : 2,8, 121 g, ganz wie die linke beschaffen. Die Leber 24,0 : 16,0 : 6,0, 1340 g, Oberfläche glatt, Schnittfläche etwas gelblich und getrübt. Die Azinuszeichnungen deutlich. Die Zentralpartie jedes Läppchens ist besonders stark gelblich und getrübt. Die Gallenblase enthält dunkelgrünliche Galle, Mucosa zeigt nichts Besonderes. Der Magen enthält eine grosse Menge säurig riechender graugrünlicher Speise. Die Schleimhaut stellenweise hyperämisch. Der Dünndarm enthält eine grosse Menge von dunkelgrünlichgelbem Inhalt, Mucosa zum Teil schiefrig, zum Teil grünlichgelb verfärbt, etwas ödematös und zeigt stellenweise bis stecknadelkopfgrosse Knötchen. Diese Knötchen sind dunkelbräunlich, etwas derb und im Zentrum gelblich. Der untere Abschnitt des Dünndarms enthält 24 Exemplare von Ascaris lumbricoides, Mucosa des Dünndarmes stark injiziert. Der Dickdarm enthält eine kleine Menge flüssiger Kotmasse, Mucosa etwas injiziert. Retroperitoneal- und Mesenteriallymphdrüsen nicht merklich angeschwollen. Die Harnblase enthält eine kleine Menge getrübten Urin, Mucosa getrübt und injiziert. Die Scheidenschleimhaut auch etwas injiziert, Portio uteri besonders stark gerötet. Die Uterusschleimhaut leicht hyperämisch.

Sektionsdiagnose: Rattenbisskrankheit. 1. Marasmus universalis. 2. Degeneratio parenchymatosa cordis, hepatis, renum. 3. Gastroenteritis catarrhalis. 4. Cystitis catarrhalis. 5. Hydrocele tubae dextrae. 6. Ascaridosis.

Bei diesem Falle fehlt die mikroskopische Untersuchung.

Fall 3. Untersuchung der lokalen angeschwollenen Drüse (N.H. Frau).

Die im Krankheitsbeginn exzidierte lokale angeschwollene Achseldrüse zeigt histologisch hochgradige Hyperplasie der Parenchymzellen. Die Follikular-

substanz ist besonders stark hyperplasiert. Stellenweise sind die Blutungen in den Follikeln so hochgradig, dass die schmalen inselartigen Zellenhaufen dazwischen zurückgeblieben sind. Nekrose des Parenchyms fehlt dabei. In der peripheren Zone der Drüse findet man eine ziemlich dichte Ansammlung der polynukleären Leucocyten. Entsprechend der Blutungsstelle zeigen die Endothelien hier und da Desquamation und Degeneration. Erythrophagozytose ist zu konstatieren, aber sie ist nicht so deutlich wie bei Spirochaetosis ictero-haemorrhagica Inada. In der Marksubstanz sieht man auch zerstreut eine Ansammlung von Leucocyten.

Fall 4. Untersuchung der gebissenen Stelle der Haut (altes Präparat). Corium und subcutanes Gewebe sind stark hyperämisch, ödematös durchtränkt und mit polynucleären Leucocyten ziemlich stark infiltriert. Aber nirgends ist Abscessbildung zu sehen. Coriumgewebe zeigt ausserdem Blutungen und Fibrinablagerungen. Die Epidermis zeigt keine besonderen Veränderungen. In der Infiltrationszone findet man vereinzelt nekrotisierte Zellen, aber keine umfangreichen nekrotischen Herde.

Zusammenfassung und Epikrise.

Vor unserer Untersuchung gibt es nur zwei Sektionsfälle von Rattenbisskrankheit. Ein Fall von Miura-Toriyama, 32 jährige Frau, starb am 7osten Tage nach dem Krankheitsausbruche. Pathologisch-anatomisch zeigte dieser Fall keine nennenswerte Veränderungen. Bei diesem Falle fehlen leider histologische Untersuchungen. Makroskopisch wurden die Vermehrung der Zerebralflüssigkeit, Hyperämie der Meningen, entzündliche Durchtränkung der Lunge und die Trübung der Leber etc. hervorgehoben.

Der Blakesche Fall betrifft eine 67 jährige Frau, die 1 Monat nach dem Rattenbiss, 27 Tage nach dem Krankheitsbeginn starb. Anatomisch wurden akute ulzeröse Endocarditis, subakute Myocarditis, interstitielle Hepatitis, glomeruläre und interstitielle Nephritis usw. nachgewiesen. Die Nebenniere zeigte Vermehrung der perivasculären Flüssigkeit. Die Milz und die Niere zeigten je einen Infarkt. Im allgemeinen waren die Organe hyperämisch, in der Lunge waren sogar Blutungen und Oedeme zu konstatieren. Histologisch fand Blake hochgradige Degeneration, Nekrose und Infiltration in den Herzmuskeln, Infiltration der polynukleären Zellen und Vermehrung des Leberinterstitiums, starke polynukleäre Infiltration der Niere, ausser der Erscheinung der Schrumpfniere. Blake konnte in diesem Falle bakteriologisch Streptothrix muris ratti als den Erreger der Rattenbisskrankheit im Gewebe nachweisen und hielt die obengenannte Degeneration und Infiltration der verschiedenen Organe und die ulzeröse acute Endocarditis als Folge der Infektion mit Streptothrix.

Unser genau untersuchter Fall stammt einem 70 jährigen Manne, der 80 Tage nach dem Rattenbiss, 2 Monate nach dem Krankheits-

ausbruche starb. Bei unserem Falle fehlten im Gegensatz zu dem Blakeschen Falle ausgesprochene pathologische Veränderungen. Als nennenswerte Veränderung muss die parenchymatöse Veränderung der verschiedenen Organe hervorgehoben werden. Unter den Veränderungen in den Nieren sind einige auf die schon seit Jahren bestehende Schrumpfniere zurückzuführen. Wir können einen Teil der Veränderungen, wie starke Hyperämie, Anschwellung und Degeneration der Kanälchenepithelien als einen frischen, der Rattenbisskrankheit zugehörigen Prozess betrachten. Ein Teil der Zylinderbildung kann auch so gedeutet werden. In der Leber konstatiert man ziemlich bedeutende Veränderungen Hier wurden Degeneration, Nekrose und Zerstörung der Leberzellen besonders im Azinuszentrum mit Hyperämie und Blutungen zusammen gefunden. Die fettige Degeneration der Leberzellen war auch besonders im Azinuszentrum ausgeprägt. Diese parenchymatöse Veränderung der Leber und der Niere wurde auch in unserem zweiten Falle schon makroskopisch konstatiert.

Die blutbereitenden Organe wie die Milz, die Lymphdrüsen und das Knochenmark zeigten im allgemeinen keine Besonderheiten. Die regionäre Lymphdrüse zeigte aber im Krankheitsbeginn ziemlich hochgradige Hyperplasie der Parenchymzellen. Dabei muss die Beteiligung der Follikularsubstanz besonders berücksichtigt werden. Diese zellige Hyperplasie ist einfache und entzündliche Natur. Wenn auch die Hyperämie, Blutung und die Lockerung der Follikel ziemlich deutlich sind, so fehlen doch dabei nennenswerte regressive Veränderungen. Katarrhalische Erscheinungen des Sinus und die Erscheinung der Erythrophagozytose sind im leichten Grade vorhanden, während sie bei Spirochaetosis ictero-haemorrhagica sehr deutlich ausgeprägt sind. Mit dem Krankheitsablaufe schwellen die regionären Lymphdrüsen allmählich ab, und dementsprechend wird auch die Veränderung immer geringer. Die übrigen Lymphdrüsen, wie Mesenterialdrüsen sind auch leicht angeschwollen und zeigen Hyperämie und leichte katarrhalische Veränderungen.

Ausserdem kann man bei unserem Falle katarrhalische Veränderung der Magendarmschleimhaut, Cystitis catarrhalis, Stauung der Lunge usw. hervorheben. Die Degeneration der Muskel- und Nervenzellen, wenn auch gering, muss auch als dieser Krankheit zugehörig gedeutet werden. Die Meningen waren bei unserem Falle hyperämisch und ödematös durchtränkt.

Ueber pathologische Anatomie des Hautexanthems können wir kein Wort sagen, da wir keine Untersuchungsmaterialien hatten. Die gebissene Stelle der Haut zeigte wie beim vierten Falle zellige Infiltration, Oedeme und Degeneration (akute exsudative Entzündung). In der Lunge wurden, wie schon beschrieben, Stauungserscheinungen beobachtet. Aber die damit verbundene starke entzündliche Veränderung muss als die Folge einer Mischinfektion angesehen werden, weil sich eine Ansammlung von Diplokokken vorfand.

Die Veränderungen des Falles von Miura und Toriyama stimmen mit denen unserer Fälle überein. Aber es besteht ein grosser Unterschied zwischen dem Blakeschen Falle und den unseren. Beim Blakeschen Falle waren die Infiltration mit Eiterzellen und die regressiven Veränderungen der Organe sehr hochgradig. Sogar bestand bei Blake eine ulzeröse Endocarditis. Diese Verschiedenheit kann allein durch die Dauer der Krankheit nicht erklärt werden. Wenn auch die Krankheit bei unserem Falle sehr lang dauerte, so war sie doch bis zum letalen Ende von Fieberanfällen begleitet. Im Blakeschen Falle müssen die hochgradige Veränderungen, wie der Autor es betonte, auf die Infektion mit Streptothrix zurückgeführt werden. Wenn diese Streptothrix der wirkliche Erreger der Rattenbisskrankheit wäre, so wären die genannten Veränderungen bedeutungsvoll. In Hinsicht auf die in Japan gefundenen Ergebnisse und auf Grund unserer histologischen und von Prof. Ido, Dr. Itō, Dr. Wani und Okuda gefundenen serologischen Resultate, ist es uns fraglich, ob diese Streptothrix als den Erreger zu betrachten ist. Der Fall könnte eine Mischinfektion mit Streptothrix sein.

Bei der experimentellen Erkrankung der Rattenbisskrankheit fanden Ishiwara und seine Mitarbeiter ausser der Anschwellung der gebissenen Stelle und der Lymphdrüsen akute entzündliche Veränderung der Niere, Hyperämie und Blutungen der Nebennieren. Wir untersuchten die von Prof. Dr. Ido, Hoki, Itō und Wani ausgeführten, durch Rattenbiss experimentell infizierten Meerschweinchen und konnten auch Anschwellung der gebissenen Stelle, Anschwellung der regionären Lymphdrüsen, leichte Nephritis, Hyperämie der Lunge, Katarrh der Magendarmschleimhaut und eichte parenchymatöse Degeneration in den Organen konstatieren. Diese Veränderungen sind im ganzen gleich denen der Menschenfälle.

Zum Schlusse möchten wir unserem Chef Herrn Prof. Dr. R. Inada für seine Anregung und gütige Leitung bei dieser Arbeit unseren herzlichsten Dank aussprechen, ebenso Herrn Prof. Dr. H. Nakayama vom pathologischen Institute unserer Universität für seine gütige Ueberlassung der Sektionsprotokolle und seine Unterstützung bei dieser Arbeit und endlich Herrn Prof. Dr. H. Takeya an der zweiten medizinischen Klinik unserer Universität für seine gütige Erlaubnis zum Zitieren des Krankenjournales.

(Diese Arbeit wurde in Japan in Iji-shimbun Nr. 951-952, Juni 1916 veröffentlicht.)

* * *

Literaturen.

1. Miura und Toriyama, Mitteilungen der medizinischen Gesellschaft zu Tokio Bd. XI, Nr. 23, 1897.

2. Blake, The Journal of Experim. Medicine Vol. XXIII, No. 1, 1916.

3. Ishiwara, Ōtahara und Tamura, Mitteilungen der japanischen hygienischen Gesellschaft Bd. XI, Nr. 6, 1916.

4. Futaki, Takaki, Tanikuchi und Ōsumi, Mitteilungen der medizinischen Gesellschaft zu Tokio Bd. XXIX, Nr. 23, 1915.

5. Dieselben, Zentralbl. f. medizin. Wissenschaft in Japan (Igaku Chuozasshi) Nr. 230, S. 1481. 1916.

6. Kitakawa und Mukōyama, Ebenda S. 1483.

7. Midzukuchi, Ebenda S. 1485.

* * *

Erklärungen der Abbildungen.

Tafel 1. (Fig. 1–Fig. 4). Photogramm der Spirochaeten im Gewebe.

Fig. 1. Im Rindenepithel der Nebenniere. X 1130.

„ 2. Im Harnzylinder der Niere. X 630.

„ 3. „ „ X 380.

„ 4. „ „ X 460.

„ 5. Verschiedene Formen der im Gewebe gefundenen Spirochaeten. Kopirt aus versilberten Präparaten.

Tafel 2. Dieselbe Spirochaeten in Harnzylindern der Niere. Kopirt aus versilberten Präparaten.

Fig. 1.

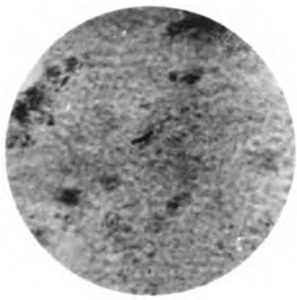


Fig. 2.

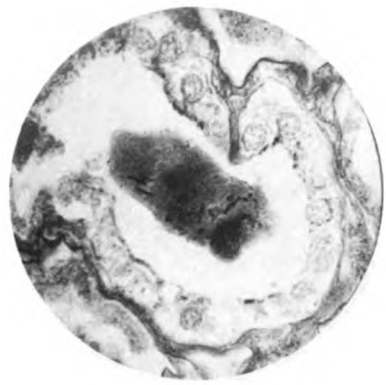
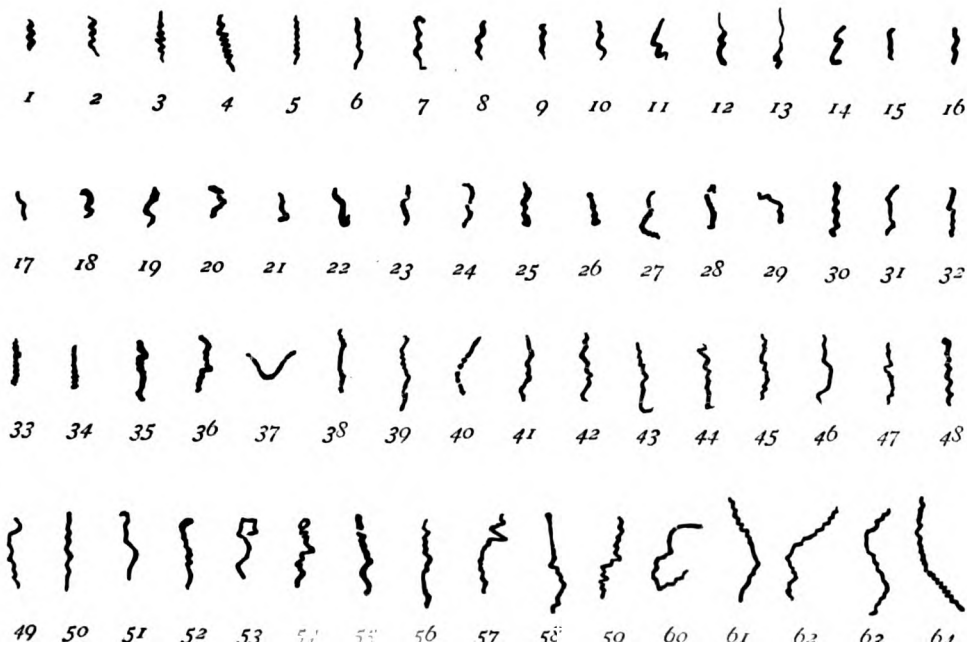


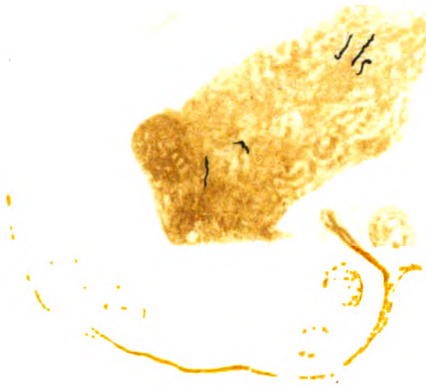
Fig. 3.

Fig. 4.

UNIV. OF CALIFORNIA

Fig. 5.





UNIV. OF
CALIFORNIA

UNIV. OF
CALIFORNIA

大正六年九月二十日印刷
大正六年九月廿三日發行

編纂兼發行者
九州帝國大學醫科大學

印刷者
野村宗十郎
東京市京橋區築地三丁目十一番地

印刷所
株式會社東京築地活版製造所
東京市京橋區築地二丁目十七番地

賣捌所
丸善株式會社
東京・大阪・京都・福岡・仙臺

EXCHANGE
MAR 7 1920

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN UNIVERSITÄT KYUSHU.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND III.
HEFT II.
1917.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN UNIVERSITÄT KYUSHU.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND III.
HEFT II.
1917.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

INHALT.

Band III. Heft II.

SEITE.

Vergleichende Anatomie der Amniotenorbita und ihre morphologische Bedeutung.

Von Dr. S. Ochi, Assistent-Professor der Augenklinik. . 175

Ueber eine eigenartige Störung des Längenwachstums von Knochen und ihre seltenen Röntgenbilder.

Von Dr. Hiroshi Fujiki, Assistent der Klinik. . . . 219

Zur Kenntnis des branchiogenen Carzinoms.

Von Dr. Tokumatsu Iwasaki, Assistent der Klinik. . 245

Ueber das Kreatin und Kreatinin.

Von Dr. Tetsugaro Takahata. 271

Ueber die chemische Zusammensetzung der menschlichen Blasengalle.

Von Dr. R. Toida, Assistent der Klinik. 327

Ueber die Störungen der Magensekretion bei Cholelithiasis.

Von Dr. R. Toida, Assistent der Klinik. 337

Ueber ausgedehnte Resektion des Dünndarmes und zugleich ein Beitrag zur Stoffwechseluntersuchung des betreffenden Falles.

Von Dr. R. Toida, Assistent der Klinik. 373

(Aus d. anatom. Institut d. Kaiserlichen Universität
Kyushu, Fukuoka, Japan.)

Vergleichende Anatomie der Amnioten-orbita und ihre morphologische Bedeutung.

Von

Dr. med. **S. Ochi.**
(Assistent-Professor der Augenklinik.)

(Hierzu 21 Abbildungen im Texte.)

In der vergleichenden Anatomie ist die Orbita nur von wenigen Seiten gearbeitet worden. Sie ist bekanntlich ein für das Sehorgan bestimmter Raum und darf deshalb bei dem Studium des Sehorgans nicht vernachlässigt werden. Ihre Form und Gestalt scheinen aber unter dem nächsten Einflusse der benachbarten Organe zu stehen. Aus diesem Grunde sind bei dem Studium der Orbita zugleich auch die Organe ihrer Umgebung zu berücksichtigen. Infolgedessen ist die vergleichende Auseinandersetzung der Bauelemente der umgebenden Organe unbedingt nötig, um die morphologische Bedeutung der verschieden gestalteten Orbita zu verstehen.

Regio orbitotemporalis des Primordialcranium und Fossa orbitotemporalis des ausgebildeten Schädels.

Die Kopfskelette der Wirbeltiere machen bei ihrer Entwickelung ein nur aus Knorpel bestehendes Stadium durch. Diesen knorpeligen Schädel bezeichnet man als Primordialcranium oder Chondrocranium. Bekanntlich bleiben die Schädel bei Cyclostomata und Selachii lebenslang knorpelig, während bei den höheren Wirbeltieren dagegen allmählich die Knochensubstanz auftritt und schliesslich den Hauptbestandteil des Schädels repräsentiert. Bei Anamnia bleibt jedenfalls im

erwachsenen Zustande die Knorpelsubstanz noch viel erhalten, während sie bei Amniota schliesslich fast spurlos verschwindet.

Die neuralen Abschnitt des Primordialcranium teilt man ein in Regio occipitalis, Regio otica, Regio orbitotemporalis (Regio orbitalis nach Gegenbaur) und Regio ethmoidalis. Unter diesen ist die Regio orbitotemporalis mein Untersuchungsgebiet, dessen vorderer Teil (Pars orbitalis) für das Sehorgan, dessen hinterer Teil (Pars temporalis) für die Kaumuskeln bestimmt ist. Ebenso im Primordialcranium wie auch im ausgebildeten Schädel lagern die beiden Teile eng nebeneinander und bilden eine gemeinsame Grube, die Fossa orbitotemporalis. Obgleich die Art und Weise der Beteiligung beider Teile an der Bildung dieser Grube je nach den Tierarten verschieden ist, so ist es doch für unsere Forschung zweckmässiger, sie als eine einheitliche Grube zu betrachten.

Orbitotemporaldecke und Kiefergaumenapparat der Stegocephalia und der Amniota.

Die Fossa orbitotemporalis besitzt für ihre Begrenzung ein Dach und einen Boden. Das Dach dieser Grube bezeichnet man als „Orbitotemporaldecke" und den Boden als „Kiefergaumenapparat". In Folgendem werde ich über beide sprechen, zuerst von Stegocephalia, einem Urmitglied des Hauptstammes der Amniota und dann der Reihe nach von den Reptilien, Vögeln und Säugern.

I. Stegocephalia.

Die Orbitotemporaldecke der Stegocephalia stellt eine aus mehreren soliden Knochen bestehende Platte dar und hat im vorderen Teile eine Oeffnung, welche man als Aditus orbitae bezeichnet. Bei Capitosaurus nasutus besteht die Orbitotemporaldecke (Fig. 1) aus folgenden 6 Elementen: Squamosum (Sq), Quadrato-jugale (Qj), Quadrato-maxillare (QMx), Postfrontale (PFr), Postorbitale (POr) und Jugale (J).

Den Schädel von unten gesehen legt der Kiefergaumenapparat bloss. Er besteht aus dem Prämaxillare, Mixillare, Palatinum, Pterygoid und Vomer (Fig. 2). Wie die Figur zeigt, ist der Kiefergaumenapparat eine unvollkommene, durchlöcherte Platte. Von den Choanen abgesehen, sind an ihm noch 2 grosse Spalten vorhanden, von denen die eine vorn-medial liegt und Palatinlücke heisst, während

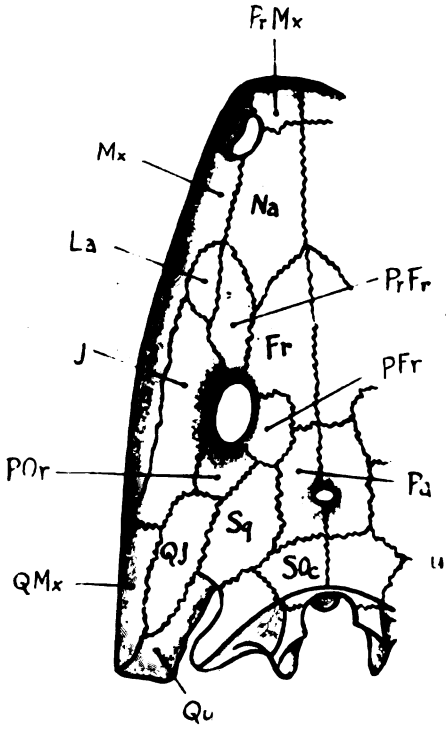


Fig. 1. Schädel von Stegocephalia (Capitosaurus nasutus), von dorsal.

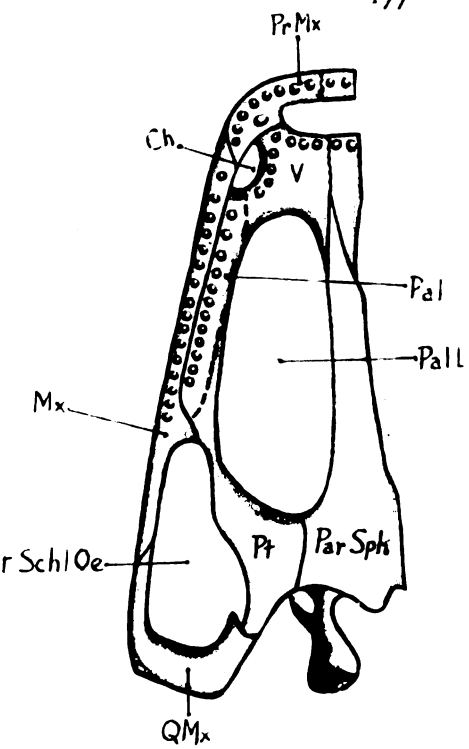


Fig. 2. Derselbe, von ventral.

die andere hinten-lateral liegt und untere Schläfenöffnung genannt wird. Durch diese 2 Spalten steht die Fossa orbitotemporalis nach unten offen. Ausserdem wird der Kiefergaumenapparat mittels der Orbitotemporaldecke mit dem eigentlichen Hirnschädel verbunden.

Der Aditus orbitae wird von verschiedenen Knochenelementen begrenzt, so z.B. bei Capitosaurus nasutus vom Postfrontale, Postorbitale, Jugale, Frontale und Präfrontale. Bei Chelydosaurus wird er vom Postfrontale, Postorbitale und Präfrontale, bei Melanerpeton vom Postfrontale, Postorbitale, Jugale und Präfrontale umgeben. Im allgemeinen wird er also bei Stegocephalia hauptsächlich von Deckelementen umschlossen und nur ein gewisser Teil von anderen Elementen ergänzt. Bei höheren Tieren beteiligen sich noch andere Elemente an seiner Bildung. Ich vermute also, dass seine Urform aus Elementen der Orbitotemporaldecke allein gebildet war und sich erst später einige Elemente des Hirnschädels und des Kiefergaumenapparats, sowie noch andere (Präfrontale und Lacrimale) an seiner Bildung beteiligten.

II. Sauropsida.

A) Reptilia.

1. *Cotylosauria.* (*Pareiosaurus.*)

Die Bauelemente seiner Orbitotemporaldecke sind das Postfrontale, Postorbitale, Squamosum, Quadratojugale, Quadratomaxillare, Jugale und Supraorbitale. Das letzte ist bei Stegocephalia nicht vorhanden. Ebenso wie bei Stegocephalia ist keine Spalte in der Orbitotemporaldecke zu sehen. Zur Begrenzung des Aditus kommen hier ausser dem Postfrontale, Postorbitale, Jugale und Präfrontale noch das Supraorbitale und Maxillare in Betracht. Das letzte ist, wie gesagt, ein Element des Kiefergaumenapparats, d.h. ein Element des letzteren hat sich erst hier an der Bildung des Aditus beteiligt.

2. *Pelycosauria.* (*Dimetrodon incisivus, Cope.*)

Die Elemente der Orbitotemporaldecke sind das Postfrontale, Postorbitale, Squamosum und Quadratojugale. In der Decke trifft man hier zum ersten Male eine grosse Lücke an, welche jenseits des Postorbitale und Jugale dem Aditus gegenübersteht. Zur Begrenzung derselben dienen das Postorbitale, Squamosum und Jugale. Der Aditus wird vom Frontale, Postfrontale, Postorbitale, Jugale, Präfrontale und Lacrimale begrenzt.

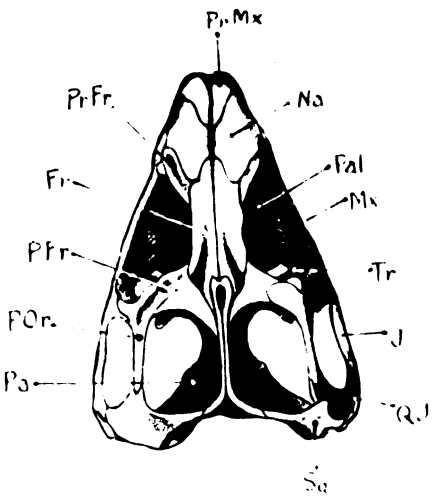


Fig. 3. Schädel von Sphenodon punctatum, von dorsal.

3. *Rhynchocephalia.* (*Sphenodon punctatum.*)

Die Orbitotemporaldecke besteht aus dem Postfrontale, Postorbitale, Squamosum, Quadratojugale und Jugale (Fig. 3). In der Decke sieht man hinter dem Aditus 2 grosse Lücken durch eine Knochenbrücke (oberen Temporal- oder Jochbogen) getrennt. Diese Knochenbrücke entsteht durch je einen Fortsatz des Postorbitale und

des Squamosum. Diese Lücken werden je nach ihrer Lage obere und seitliche Schläfenlücke genannt. Die erstere wird vom Postfrontale, Postorbitale, Squamosum und der Hirnschädelwand umschlossen, die letztere vom Postorbitale, Squamosum und Jugale. Da das Jugale, welches die seitliche Schläfenlücke von unten begrenzt, mit dem Quadratojugale sich verbindet, entsteht hier auch eine zweite Knochenbrücke, der untere Temporal- order Jochbogen. Als Posttemporalbogen endlich bezeichnet man eine Knochenbrücke, welche durch die Verbindung des Squamosum mit dem Parietale entsteht und die obere Schläfenlücke von hinten begrenzt. Unter diesem Bogen eröffnet sich die Fossa orbitotemporalis nach hinten. Diese Oeffnung nennt man hintere Schläfenöffnung. Ausserdem entsteht noch eine schmale, lange Spalte zwischen dem Paroccipitalteil und dem hinteren Teil des Pterygoid, die Pteroccipitallücke. Der Aditus selbst wird vom Postfrontale, Postorbitale, Jugale, Maxillare und Präfrontale begrenzt. Der Kiefergaumenapparat besteht aus dem Prämaxillare, Maxillare, Vomer, Palatinum, Pterygoid und Transversum (Fig. 4). An ihm befinden sich 2 Lücken, eine mediale und eine laterale Palatinlücke. Durch diese Lücken, sowie durch die untere Schläfenöffnung bleibt die Fossa orbitotemporalis nach unten offen. Die untere Schläfenöffnung wird vom Transversum, Pterygoid, Quadratum und unteren Jochbogen begrenzt.

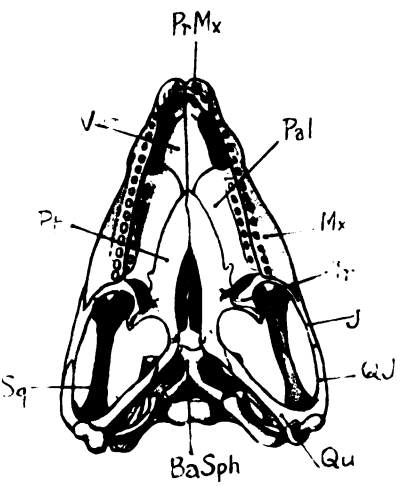


Fig. 4. Schädel von Sphedodon punctatum, von ventral.

4. *Chelonia.* (*Trionyx und Chelone viridis.*)

Als Deckelemente zählt man bei Trionyx das Postfrontale, Jugale, Quadratojugale und Squamosum auf. Unter diesen hat sich das Squamosum stark nach hinten-unten verlagert und verliert die direkte Verbindung sowohl mit dem Parietale als auch mit dem Postfrontale, sodass hier eine grosse Lücke entsteht, die weit nach hinten offen ist. Diese Lücke ist nichts anders als ein Verschmelzungsprodukt der

oberen und seitlichten Schläfenlücke bei Rhynchocephalia. Diese Lücke wird lateral vom Jugale, Quadratojugale und Squamosum begrenzt, und durch das Postfrontale vom Aditus getrennt. Der Rand des Aditus besteht aus dem Postfrontale, Jugale, Maxillare, Präfrontale und Frontale. Bei Chelone viridis sind die Deckelemente dieselben wie bei Trionyx. Sie sind aber nicht nur untereinander, sondern auch mit der Hirnschädelwand zusammengefügt. Nirgends trifft man deshalb eine Lücke ausser dem Aditus in der Decke (Fig. 5). Der Rand des

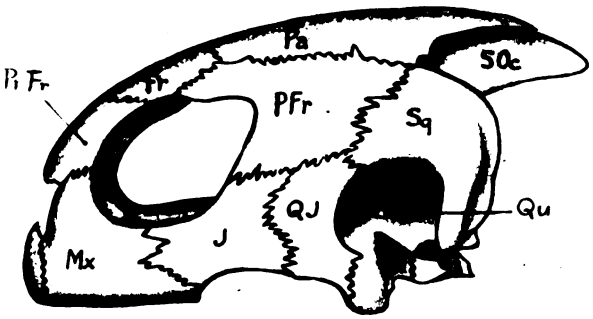


Fig. 5. Schädel von Chelone viridis.

Aditus ist ebenso wie bei Trionyx beschaffen. Der Kiefergaumenapparat der Schildkröten besteht aus dem Prämaxillare, Maxillare, Palatinum, Vomer und Pterygoid. Das Transversum fehlt. Die Choanen zeigen die primitive Form vom Säugertypus, sie liegen also nicht mehr in einer Horizontalebene. Da der Kiefergaumenapparat bei den Schildkröten mit der Basis des Hirnschädels verschmolzen ist, ist die mediale Palatinlücke verloren gegangen. Die Palatinlücke ist bei Trionyx viel kleiner geworden, und hat sich sogar bei Chelone viridis mit der unteren Schläfenöffnung vereinigt. Dadurch wird die Fossa orbitotemporalis, besonders deren vorderer Teil, von unten gut abgeschlossen.

5. *Crocodilia.* (*Rhamthostomata.*)

Die Orbitotemporaldecke besteht aus dem Postfrontale, Squamosum, Quadratojugale und Jugale. Die obere und seitliche Schläfenlücke sind hinter dem Aditus zu finden, indem die obere von dem Squamosum, Postfrontale und der Hirnschädelwand und die seitliche vom Squamosum, Postfrontale, Jugale, Quadratojugale und Quadratum

begrenzt wird. Die Trennung der beiden Schläfenlücken vom Aditus geschieht bei der oberen durch das Postfrontale, bei der seitlichen durch dieses und das Jugale, indem diese beiden Knochen je einen Fortsatz ausschicken und sich mit einander verbinden. Dieser Teil steht etwas tiefer als die Oberfläche des Schädels. Der Aditus wird vom Postfrontale, Jugale, Lacrimale, Präfrontale und Frontale begrenzt, das Maxillare aber beteiligt sich nicht daran. Der Kiefergaumenapparat besteht aus dem Prämaxillare, Maxillare, Vomer, Palatinum, Pterygoid und Transversum. Das Palatinum und Pterygoid der beiden Seiten fügen sich in der Mittellinie zusammen, sodass die medialen Palatinlücken verloren gehen. Das Pterygoid ist sehr gross, und die Choane kommt weit hinten zwischen den beiden Pterygoiden sich zu eröffnen. Das Transversum liegt zwischen dem Pterygoid und dem hinteren Ende des Maxillare eingekeilt und steht von der lateralen Palatinlücke getrennt dem Palatinum gegenüber. Die untere Schläfenöffnung dehnt sich sehr weit hinten-lateral vom Transversum und Pterygoid aus.

6 *Lacertilia.* (*Eine Art von Varanus.*)

Die Orbitotemporaldecke besteht aus dem Supraorbitale, Postorbitale, Squamosum, Quadratojugale und Jugale (Fig. 6). Die

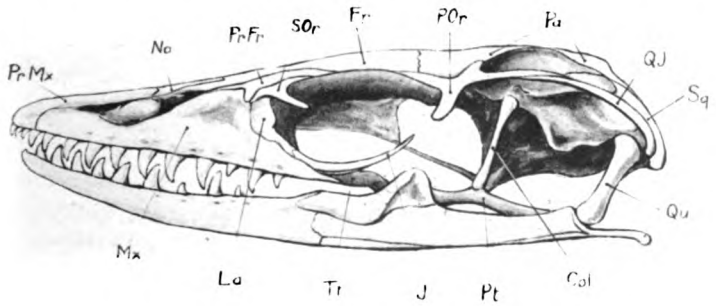


Fig. 6.

Formen der einzelnen Elemente sind im Vergleich mit denen der anderen Tiere stark verändert. Das Supraorbitale liegt am vorderen, oberen Winkel des Aditus; das Postorbitale dagegen an dessen hinteren, oberen Winkel. Das letzte gibt 2 Fortsätze ab. Einer von diesen springt stark nach hinten vor und verbindet sich mit dem Quadratojugale resp. Squamosum, um den oberen Jochbogen zu bilden. Zwischen diesem und der Hirnschädelwand entsteht die halbmond-

förmige obere Schläfenlücke. Der andere richtet sich nach unten und bildet den hinteren Rand des Aditus. Das Jugale begrenzt den Aditus von unten. Vorn sitzt es am Lacrimale und Maxillare, läuft bogenförmig nach hinten und endet frei dem erwähnten Fortsatz des Postorbitale gegenüber. Bei anderen Arten von Lacertilia kann das Jugale sich mit diesem verbinden. Das Quadratojugale ist stachelförmig und sitzt an der lateralen Seite des Squamosum. Der untere Jochbogen existiert nicht mehr, sodass die seitliche Schläfenlücke sich mit der unteren Schläfenöffnung vereinigt. Der Aditus selbst wird vom Supraorbitale, Postorbitale, Jugale, Präfrontale, Frontale und Lacrimale begrenzt. Der Kiefergaumenapparat besteht aus dem Prämaxillare, Maxillare, Vomer, Palatinum, Pterygoid und Transversum. Unter diesen bilden das Prämaxillare und Maxillare den vorderen, lateralen Umfang des Apparats, der Vomer liegt medial von ihnen. Das Palatinum liegt hinter dem Vomer und verbindet sich vorn-lateral mit dem Maxillare, hinten mit dem Pterygoid. Das Pterygoid ist in der Mitte medialwärts geknickt, und mit dem Scheitel der Knickung sitzt es am Basisphenoid. Sein vorderer Schenkel teilt sich wieder in zwei Teile, wovon der mediale sich mit dem Palatinum und der laterale mit dem Transversum verbindet. Das Transversum dehnt sich lateralwärts aus und verbindet sich mit dem Jugale und Maxillare. Die Choane liegt am vorderen Teile des Kiefergaumenapparats und wird vom Maxillare, Vomer und Palatinum umschlossen. Neben der Choane liegt die laterale Palatinlücke, vom Maxillare, Vomer, Pterygoid und Transversum umschlossen. Die beiden medialen Palatinlücken sind aber wegen des Freiwerdens des vorderen Endes vom Parasphenoid zusammengeflossen und stellen ein einziges Loch dar. Lateral vom Pterygoid befindet sich die untere Schläfenöffnung, und zwischen dieser und der seitlichen Schläfenlücke gibt es keine Grenze. Die hintere Schläfenlücke und die Pteroccipitallücke sind deutlich wahrzunehmen.

7. *Ophidia.* (*Python und Craspedocephalus atrox.*)

Die Orbitotemporaldecke besteht bei Python aus dem Supraorbitale, Postfrontale und Squamosum (Fig. 7). Das Squamosum hat sich weit nach hinten dislocirt, liegt hinter dem Parietale und lateral vom Prooticum und springt mehr nach hinten-lateral vor. Mit dem Verschwinden des Jugale hat sich die untere Schläfenöffnung mit den Schläfenlücken vereinigt, und die Fossa orbitotemporalis legt in ihrem

hinteren Teile nach aussen bloss. Das Transversum verbindet das Maxillare mit dem Pterygoid, das Postfrontale tritt eben bis an die Verbindungsstelle des Transversum und Maxillare zur Berührung hinunter. Der Aditus wird vom Supraorbitale, Postfrontale, Maxillare und Präfrontale umschlossen. Bei Craspedocephalus atrox besteht die Decke nur aus dem Postfrontale und Squamosum. Der Aditus ist sehr unvollkommen, trotz dem Vorhandensein des Postfrontale, Maxillare, Präfrontale und Frontale an seinem Rande. Die Fossa orbitotemporalis ist viel weiter nach aussen blossgelegt als bei Python. Der Kiefergaumenapparat besteht aus dem Prämaxillare, Maxillare, Vomer, Palatinum, Pterygoid und Transversum. Seine Elemente sind bei den Ophidien im allgemeinen locker verbunden, ebenso auch seine Verbindung mit dem Hirnschädel. Ausserdem ermöglicht die Verkümmerung der Deckelemente dem Kiefergaumenapparat grosse Verschieblichkeit gegen den Hirnschädel, sodass die Ophidien beim Beissen ihren Rachen weit zu öffnen imstande sind.

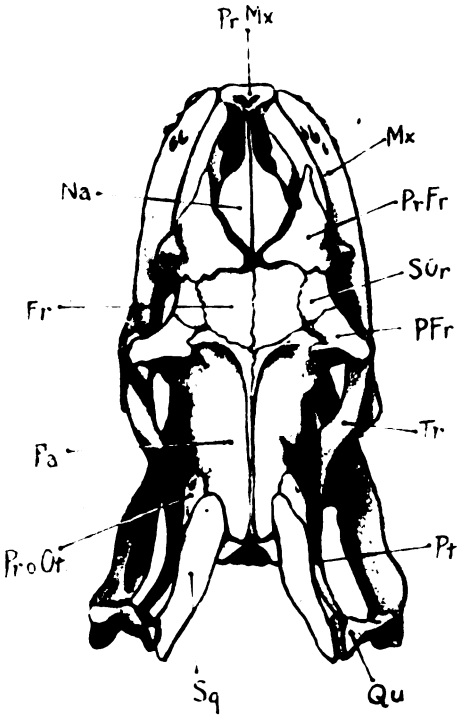


Fig. 7. Schädel von Python.

B) Aves. (Gallus domesticus.)

Bei Aves beginnt die Verwachsung der Schädelknochen meist frühzeitig, und zwar beteiligt sich das Squamosum an der Bildung der knöchernen Hirnkapsel, indem es sich medial dem Parietale und Frontale und hinten dem Otooccipitale anlegt. Das Quadratojugale ist ein schmales Stäbchen, liegt zwischen dem Maxillare und Quadratum und bildet den unteren Temporal- oder Jochbogen. Auf dem vorderen Teile des letzteren befindet sich das sehr kleine Jugale. Überhaupt

hat sich die Orbitotemporaldecke der Aves im Vergleich mit der von Stegocephalia merklich verändert (Fig. 8).

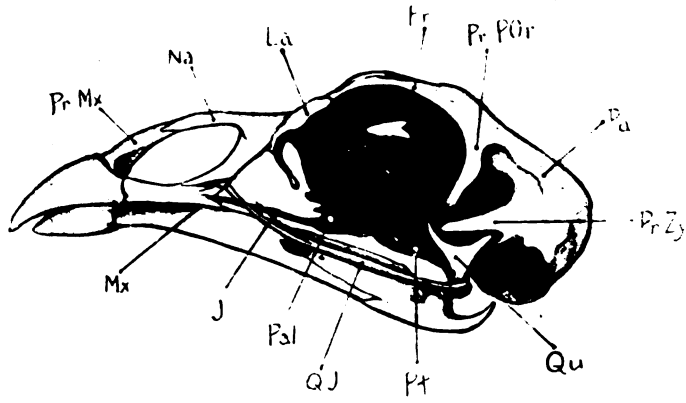


Fig. 8. Schädel von Gallus domesticus.

Die Fossa orbitotemporalis ist an der Stelle für das Sehorgan sehr weit ausgehöhlt. Diese Stelle wird vom Frontale überdacht. Bei Tinamus robustus gibt es sogenannte „Ossa supraorbitalia" am oberen Rande des Aditus, welche nach Gadow dem Frontale angehören. Bei Adlern liegt ein Knöchelchen am oberen Rande des Aditus und zwar hinten-lateral vom Lacrimale. Bei Falken und Habichten etc. findet man auch solche kleine Knochen, welche nach Gadow dem Lacrimale angehören. Am hinteren Rande des Aditus bemerkt man auch einen Fortsatz aus dem Alisphenoid, welcher „Processus postorbitalis" genannt wird. Owen fand einmal an der Stelle dieses Proc. postorbitalis einen isolierten Knochen, welcher einen besonderen Knochenkern besass. Dieser Knochen bleibt nur bei Emu lebenslang erhalten, bei anderen Vögeln dagegen verschmilzt er mit den benachbarten Knochen Ich möchte ihn mit dem Postfrontale der Reptilien für identisch halten. Das Squamosum schickt einen Fortsatz, Processus zygomaticus, nach vorn-unten aus. Die Grube zwischen diesem und dem Proc. postorbitalis (Postfrontale) bezeichnet man gewöhnlich als „Fossa temporalis". Das Lacrimale liegt am vorderen Rande des Aditus, springt nach unten vor und verbindet sich ab und zu mit dem unteren Jochbogen (Rhea, Rhynchotus rufescens etc.). Höchst selten verbindet sich das Lacrimale mit dem Proc. postorbitalis und bildet einen Knochenbogen, den ich vorläufig „Suborbitalbogen" nenne. Bei einigen Arten von Papageien und Hühnern kann sich der

Proc. zygomaticus mit dem Proc. postorbitalis, resp. mit Suborbitalbogen, verbinden. Boas fasst diesen Teil auf als „unterer Abschnitt des Posttemporalbogens", welchen man bei den Reptilien getroffen hat. Ich möchte aber diese Verbindung des Proc. postorbitalis mit dem Proc. zygomaticus für den oberen Jochbogen der Reptilien homolog halten. Das Jugale und Maxillare, die bei anderen Tieren an der Bildung des unteren Aditusrandes sich beteiligen, sind bei Aves sehr verkümmert und liegen beim Vorhandensein des Suborbitalbogens niedriger als dieser. In diesem Falle repräsentiert der Suborbitalbogen die untere Begrenzung des Aditus. Diese Verbindung des Lacrimale mit dem Proc. postorbitalis zum Suborbitalbogen scheint mir aber eine secundäre Bildung zu sein. Im allgemeinen steht die Fossa orbitotemporalis bei Aves nach aussen und unten weit offen.

Bei Aves besteht der Kiefergaumenapparat aus dem Prämaxillare, Maxillare, Vomer, Palatinum und Pterygoid. Die Formen der einzelnen Elementen sind schlanker geworden. Als Folge sind die Spalten am Kiefergaumenapparate grösser geworden. Die laterale Palatinlücke vereinigt sich sogar mit der unteren Schläfenöffnung. Auch ihre Verbindungen untereinander sind locker und erscheinen gelenkig. Der Kiefergaumenapparat ist deshalb gegen den Hirnschädel verschiebbar wie bei Ophidia. Senkt sich z.B. der Unterkiefer, so wird das untere Ende des Quadratum etwas nach vorn geschoben. Diese Verschiebung pflanzt sich nach dem Pterygoid und Palatinum fort, wodurch sich die Spitze des Schnabels nach oben hebt.

Wir haben bei Stegocephalia gesehen, dass die Orbitotemporaldecke ausser dem Aditus orbitae lückenlos ist, und dass sie den Kiefergaumenapparat mit der Hirnkapsel verbindet (Fig. 1 und 2). Unter Sauropsida trifft man noch bei Cotylosauria (Pareiosaurus) dieselben Verhältnisse, bei Pelycosauria (Dimetrodon incisivus) bemerkt man schon eine Lücke in der Orbitotemporaldecke. Bei Rhynchocephalia (Sphenodon punctatum) sind sogar 2 Lücken vorhanden, nämlich die obere und seitliche Schläfenlücke (Fig. 3). Infolgedessen entstehen bei Rhynchocephalia 2 Knochenbogen, nämlich der obere und untere Temporal- oder Jochbogen. Bei Trionyx aber hat der obere Jochbogen sich losgelöst, und die beiden Schläfenlücke haben sich vereinigt. Bei Chelone viridis treffen die Deckelemente wieder vollständig zusammen, und man sieht in der Orbitotemporaldecke keine Lücke mehr (Fig.

5). Bei Crocodilia (Rhamthostoma) sind die obere und seitliche Schläfenlücke zwar vorhanden, aber der Orbitotemporalbogen, welcher durch die Verbindung des Postfrontale und Jugale entsteht und die seitliche Schläfenlücke vom Aditus trennt, liegt etwas niedriger als die Oberfläche des Schädels. Bei Lacertilia (eine Art von Varanus) bemerkt man nur eine schmale Lücke in der Orbitotemporaldecke, die der oberen Schläfenlücke der anderen Tiere entspricht. Das Jugale bildet zwar den unteren Rand des Aditus, verbindet sich aber weder mit dem Postorbitale noch mit dem Quadratojugale. Dadurch sind die seitliche Schläfenlücke und die untere Schläfenöffnung mit einander verschmolzen. Durch das Auseinandergehen der Deckelemente ist die Verbindung zwischen dem Hirnschädel und dem Kiefergaumenapparat sehr gering (Fig. 6). Bei Ophidia (Fig. 7) trifft man noch stärkere Verkümmerungen der Deckelemente, besonders bei den Giftschlangen. Dadurch ist die Verbindung des Kiefergaumenapparats mit dem Hirnschädel sehr locker geworden, was die Verschieblichkeit des Kiefergaumenapparats gegen den Hirnschädel ermöglicht. Mit Recht sagt Zittel:— „Die Lacertilia erreichten den Höhepunkt ihrer Entwickelung erst in der Jetztzeit und scheinen überhaupt mit den Schlangen die jüngsten Seitenäste des Reptilienstammes zu bilden." In der Tat sieht man, dass die Verhältnisse der Orbitotemporaldecke bei Lacertilia und Ophidia sehr verschieden von denen bei Stegocephalia sind. Bei Aves (Fig. 8) beteiligt sich das Squamosum erst als ein Element an der Bildung der Hirnkapsel. Als Deckelement hat sich der Proc. zygomaticus aus dem Squamosum entwickelt, ebenso der Proc. postorbitalis aus dem Alisphenoid, und das letztere vertritt die Stelle des Postfrontale, welches bei Aves fehlt. Das Jugale und Maxillare sind bei Aves stark verkümmert und sind von der Begrenzung des Aditus zurückgetreten. Ab und zu kann ein Suborbitalbogen vorkommen und den Aditus von unten schliessen.

Die Knochenelemente des Kiefergaumenapparats werden bei Sauropsida in eine innere und äussere Reihe eingeteilt (Fig. 9). Die innere Reihe, Pterygo-palatinreihe genannt, besteht aus dem Pterygoid, Palatinum, Vomer und Transversum, falls dieses vorhanden ist. Die äussere Reihe, Maxillarreihe genannt, besteht aus dem Prämaxillare und Maxillare. Die innere Reihe verbindet sich hinten mit dem Quadratum, medial mit dem Basisphenoid. Von der äusseren Reihe berühren sich die beiden Prämaxillare miteinander in der Medianlinie,

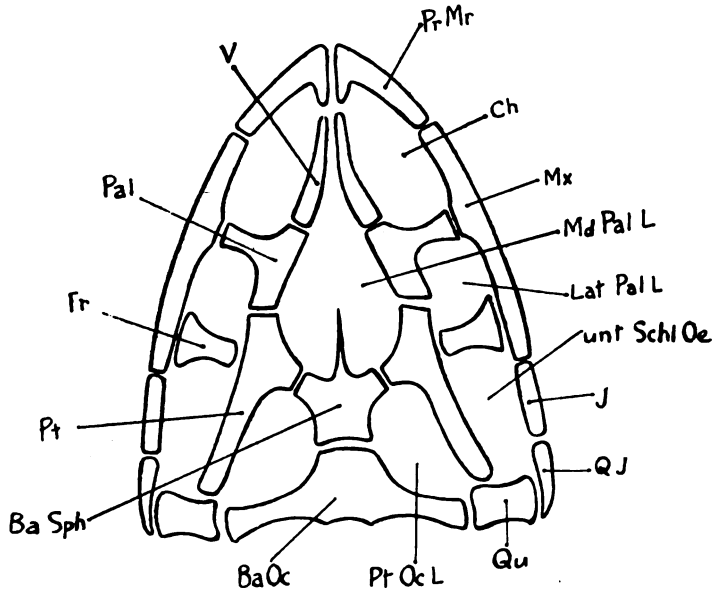


Fig. 9. Schema des Kiefergaumenapparats der Sauropsiden, von ventral.

hinten setzen sie sich an das Vomer an. Das Maxillare verbindet sich medial mit der inneren Reihe, hinten mit dem Jugale, d.h. mit einem Element der Orbitotemporaldecke. Die Formen und Grösse der einzelnen Elemente des Kiefergaumenapparats sind je nach den Tierarten verschieden, und demgemäss sind die Dimensionen der Spalten in demselben verschieden. Auch die Verbindungen der einzelnen Elemente untereinander sind bei einigen Tierarten keine festen, ja dieser Apparat kann mit dem Hirnschädel sehr locker verbunden sein, wie z.B. bei Giftschlangen und Vögeln.

Nach der obigen Schilderung ist klar, dass nicht nur bei Stegocephalia, sondern auch bei allen Formen der Sauropsiden die Orbitotemporaldecke den Kiefergaumenapparat mit dem Hirnschädel verbindet, indem die erstere das Dach der Fossa orbitotemporalis bildet und der letztere den Boden derselben darstellt. Wenngleich die Form und Gestalt der Orbitotemporaldecke und des Kiefergaumenapparats je nach den Tierarten verschieden ist, so können wir sie doch leicht aus dem primären Zustande der Stegocephalia ableiten.

Der Aditus orbitae ist bei Stegocephalia ein einziges Loch an der Orbitotemporaldecke. Bei Sauropsida haben die Deckelemente

verschiedene Verkümmerungen und Umgestaltungen erfahren, und damit ist die Begrenzung des Aditus mannigfaltigen Umformungen unterworfen. Es ist hier noch zu erwähnen, dass sich das Maxillare, ein Element des Kiefergaumenapparats, zum ersten Male bei Sauropsida an der Begrenzung des Aditus beteiligt hat.

III. Mammalia.

Am Schädel der Mammalia ist die Zahl seiner Knochenelemente im allgemeinen dadurch reduciert, dass diese mit anderen verschmolzen, oder dass einige von ihnen sogar verschwunden sind. So besteht die Orbitotemporaldecke nur aus dem Jugale und Squamosum; das letztere aber beteiligt sich mit seinem Hauptteile an der Bildung des Hirnschädels. Seine Bedeutung als Deckelement ist nur in seinem Proc. zygomaticus zu suchen. Dieser verbindet sich mit dem Jugale und bildet den Jochbogen, in welchem also nichts anders als eine rudimentäre Orbitotemporaldecke zu sehen ist. Mit diesem Jochbogen meine ich mit vielen Autoren den oberen Temporal- oder Jochbogen der Sauropsida. Bei Mammalia verbindet dieser wie bei Sauropsida auch den Kiefergaumenapparat mit dem Hirnschädel. Die Elemente des Kiefergaumenapparats sind fast erhalten, aber im Modus ihrer Zusammensetzung ist eine grosse Umänderung eingetreten. In Bezug auf den Umriss des Aditus treten uns auch je nach den Tierarten viele Modifikationen entgegen. Er kann vollkommen sein oder nicht. Im ersteren Falle selbst sind auch seine Bestandteile nicht immer gleich.

1. *Monotremata.*

(*Echidna hystrix*, *Ornithorhynchus paradoxus.*)

Bei Echidna fehlt das Jugale. Seine Stelle vertritt das Maxillare mit seinem nach hinten gerichteten Fortsatz, indem dieser sich mit dem Proc. zygomaticus squamosi verbindet und den Jochbogen bildet (Fig. 10). Der Hauptteil des Squamosum beteiligt sich an der Bildung der Hirnkapsel. Zwischen seinem mittleren Teile und der Ohrkapsel verläuft aber von vorn nach hinten ein langer, schmaler Kanal „Canalis temporalis“ (Gaupp). Meiner Meinung nach ist dieser Kanal nichts anders als ein Teil der Fossa orbitotemporalis. An der Hirnkapsel findet man oberhalb des Squamosum einen Knochen, welcher von van Bemmeln dem Postfrontale der Sauropsida gegenübergestellt

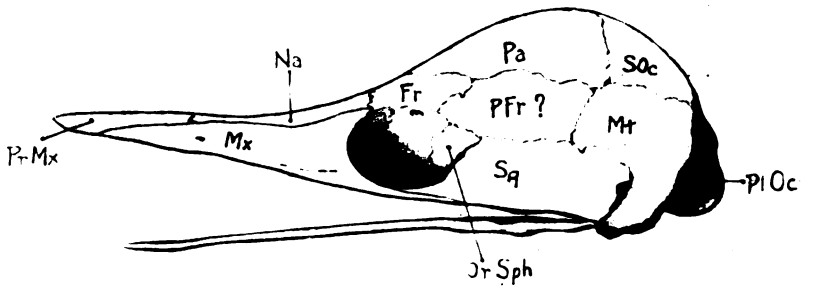


Fig. 10. Schädel von Echidna.

und ebenso genannt wurde. Er entspricht wahrscheinlich dem Parietale laterale (Max Weber) von Ornithorhynchus. Der Aditus wird hinten nicht begrenzt, sodass man die Grenze zwischen der Pars orbitalis und temporalis schwer feststellen kann.

Bei Ornithorhynchus ist der Canalis temporalis bedeutend kürzer geworden. Der Proc. zygomaticus des Squamosum verlängert sich nach vorn und verbindet sich mit dem Maxillare, um den Jochbogen zu bilden. Das Jugale tritt nach van Bemmeln als Apophysis des Frontale auf. Aus dem vorderen, maxillaren Teile des Jochbogens springt ein kleiner Fortsatz nach oben vor. Diesem gegenüber sieht man auch eine kleine Erhebung am orbitalen Teile des Frontale. Diese Erscheinung deutet die hintere Begrenzung des Aditus an. Sonst verhält es sich ebenso wie bei Echidna.

Unter den Elementen des Kiefergaumenapparats ist der Vomer wegen der secundären Gaumen-bildung in die Tiefe gezogen worden, sodass man ihn von unten kaum sehen kann. Die hintere Mündung des Canalis temporalis stellt die hintere Schläfenöffnung dar. Von den Spaltbildungen im Kiefergaumenapparat wird später die Rede sein.

2. *Marsupialia.* (*Petrogalexan thopus.*)

Der Jochbogen wird immer vom Jugale und Proc. zygomaticus des Squamosum gebildet. Er ist hier ziemlich stark entwickelt. Die hintere Begrenzung des Aditus fehlt fast vollständig. Die untere Begrenzung desselben bildet das Jugale. An der Grenze zwischen dem Jugale und Squamosum springt ein platter Fortsatz vom ersteren nach innen vor und scheint den hinteren Rand des Aditus anzudeuten. Die mediale Wand der Pars orbitalis wird hauptsächlich vom Frontale gebildet, welches zugleich den Aditus von oben begrenzt. Nur ein

kleiner, hinterer Teil derselben wird vom Alisphenoid gebildet und die vordere und untere Wand vom Lacrimale und Maxillare. Hinten kommuniciert die Pars orbitalis mit der Pars temporalis. Der Squamalteil des Squamosum beteiligt sich einerseits an der Bildung der Hirnkapsel, anderseits bildet er die mediale Wand des Temporalteiles der Fossa orbitotemporalis. Unter den Elementen des Kiefergaumenapparats kommen das Maxillare und Palatinum am Boden der Pars orbitalis zum Vorschein, während das Pterygoid mehr nach innen geschoben wird. Die hintere Schläfenöffnung ist bei verchiedenen Arten von Marsupialia spurweise zu treffen.

3. *Edentata.* (*Dasypus gigas, Cuv.*)

Das Jugale ist gut entwickelt. Vorn verbindet es sich mit dem grossen Lacrimale und dem Proc. zygomaticus des Maxillare, hinten mit dem Proc. zygomaticus des Squamosum. Damit entsteht ein grosser Jochbogen. Dieser begrenzt die Fossa orbitotemporalis von aussen. An der Begrenzung des Aditus beteiligen sich das Jugale, Frontale und Lacrimale. Wegen der grossen Ausbildung des Lacrimale ist das Maxillare vom Rande des Aditus ausgeschlossen. Dem Aditus fehlt der hintere Rand, somit kommunicieren die Pars orbitalis und temporalis miteinander ganz frei. Das Palatinum und Pterygoid haben sich nach innen dislocirt, sodass der Boden der Fossa orbitotemporalis weit offen steht. Während bei Dasypodidae der Jochbogen stark entwickelt ist, ist er bei Choloepus unvollständig und bei den Myrmecophagiden ist das Jugale ganz klein (Max Weber).

4. *Rodentia.* (*Lepus cuniculus, Mus decumanus, Pall. und Hystrix leucura.*)

Beim Kaninchen ist der Jochbogen stark entwickelt, und zum grössten Teile vom Jugale gebildet (Fig. 11). Das Jugale verbindet sich vorn mit dem Maxillare und hinten mit dem Proc. zygomaticus squam.. Das hintere Ende des Jugale ragt an der Wurzel des Jochbogens stark nach hinten hervor. Am oberen Rande des Jochbogens zeigt das Jugale dicht an der Grenze mit dem Squamosum eine kleine Erhabenheit. Sie entspricht dem Proc. postorbitalis anderer Tiere, wovon später die Rede sein wird. Die stärkere Entwickelung dieser Bildung konnte ich auch an Schädeln von Kaninchen konstatieren, die nach der Enucleation des Auges eine gewisse Zeit weiter gelebt hatten.

Das Frontale begrenzt die Fossa orbitotemporalis von oben und stellt zugleich den oberen Rand des Aditus dar. An ihm zeigt das Frontale vorn und hinten je einen ziemlich tiefen Einschnitt, der manchmal als ein Loch auftreten kann, (Incisura resp. Foramen supraorbital. ant. et post.). Durch diesen Einschnitt entsteht auch je ein Fortsatz, nämlich Proc. supraorbitalis ant. et post. Das Maxillare beteiligt sich an der Bildung des vorderen Randes des Aditus, und das Foramen infraorbitale ist noch nicht so stark ausgebildet wie bei anderen Rodentien.

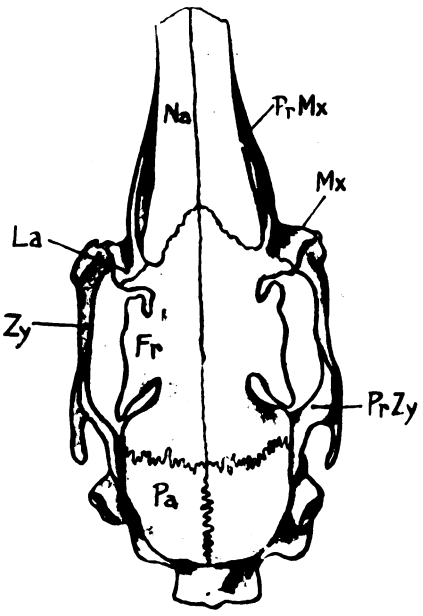


Fig. 11. Schädel von Lepus cuniculus.

Bei der Ratte ist das Jugale sehr klein, dagegen der Proc. zygomaticus des Maxillare stark entwickelt. Das Frontale ist am oberen Rande des Aditus etwas verdickt. Das Foramen infraorbitale ist enorm weit.

Bei Hystrix leucura ist das Foramen infraorbitale ebenfalls gross, und im Knochenteile, welcher das Foramen aussen begrenzt, befindet sich eine Naht.

Der Boden der Fossa orbitotemporalis wird bei dem Kaninchen und der Ratte aus dem Maxillare, Palatinum und Proc. pterygoideus ossis alisphenoidalis gebildet. Bei Hystrix leucura sind diese Elemente mehr nach innen verlagert.

5. *Insectivora.* (*Talpa mogura.*)

Der Schädel ist lang gezogen, und der Jochbogen liegt als eine lange, schmale Stange zwischen dem Maxillare und Squamosum, indem er die Fossa orbitotemporalis aussen begrenzt. Der Aditus hat keine hintere Begrenzung. Das Foramen infraorbitale ist gross. Bei Tupajidae ist der Aditus ringsum geshlossen, während bei Macroscelididae er noch unvollständig ist. Das Jugale ist bei Contedidae und Soricidae sehr klein, ja mangelhaft (Max Weber).

6. *Chiroptera.* (*Megachiroptera—Pteropus pselaphon, Lay.*)

Der Jochbogen besteht aus dem Jugale und den Jochforsätzen des Maxillare und des Squamosum und ist stark entwickelt (Fig. 12).

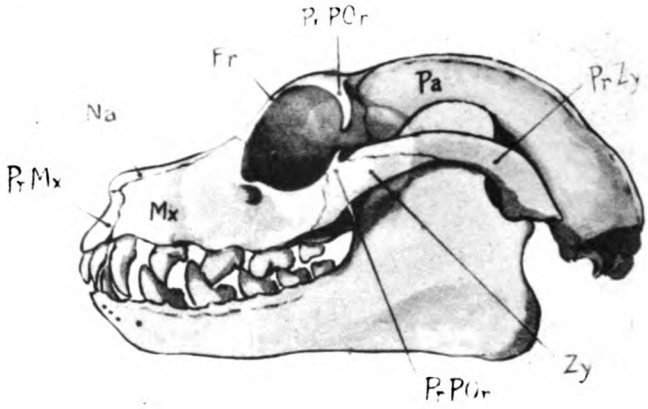


Fig. 12. Schädel einer Megachiroptera.

Das Frontale und Jugale haben je einen Fortsatz, Proc. postorbitalis, und stellen sich dem hinteren Rande des Aditus entsprechend gegenüber. Bei Microchiroptera sind diese Fortsätze meist unbedeutend. Andersen sagt:— " Rarely (a few large species of Pteropus and Acerodon, Pteralopex) they are, at least in aged individuals, so lang as to join the lower processes and form a complete ring round the orbit." Das Maxillare bildet einerseits den unteren Rand des Aditus, anderseits mit dem Palatinum den Boden der Fossa orbitotemporalis.

7. *Carnivora.* (*Canis familiaris und Felis domestica.*)

Beim Hunde ist der Jochbogen gut entwickelt und besteht aus dem Jugale und Jochfortsatz des Squamosum (Fig. 13). Das Maxillare beteiligt sich nicht daran. Das Frontale und Jugale haben je einen kleinen Proc. postorbitalis. Die beiden Fortsätze stehen sich weit entfernt gegenüber. Die Pars temporalis ist gross und tief, und ihre Begrenzung gegen die Pars orbitalis noch nicht scharf. Der Aditus wird unten vom Jugale, vorn vom Maxillare und Lacrimale und oben vom Frontale begrenzt. Den Boden der Fossa orbitotemporalis bilden das Maxillare, Palatinum und der Proc. pterygoideus ossis alisph..

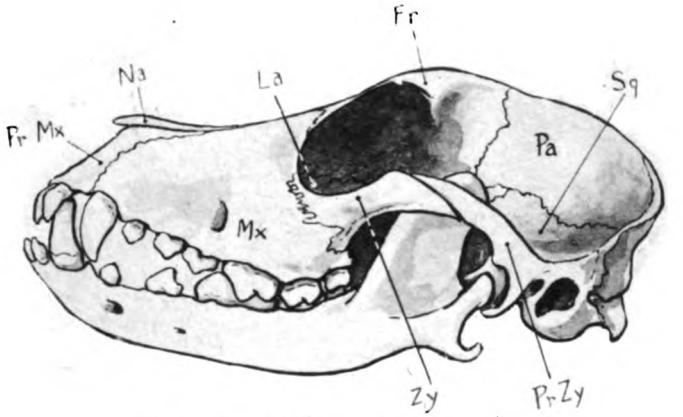


Fig. 13. Schädel vom Hunde.

Bei der Katze haben sich die Postorbitalfortsätze des Jugale und Frontale gegen einander sehr genähert, mehr als beim Hunde. Die hintere Begrenzung des Aditus ist vollkommener geworden (Fig. 14). Bei der Katze ist ein Teil des Maxillare, welcher den Boden der Pars orbitalis bildet, besonders breit, während er beim Löwen sehr klein ist. Bei Herpestinae ist die Begrenzung des Aditus vollkommen (Max Weber).

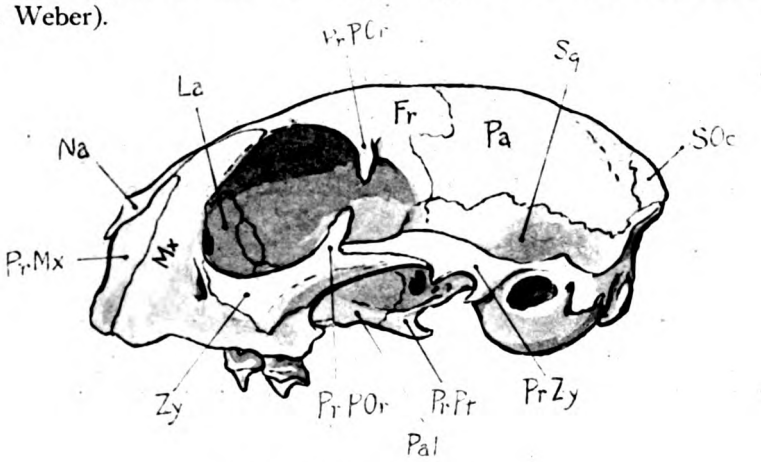


Fig. 14. Schädel von Katze.

8. *Cetacea.* (*Delphinus longirostris.*)

Das Frontale springt über die Pars orbitalis stark lateral vor, indem es eine Platte bildet (Fig. 15). Auf dieser Supraorbitalplatte

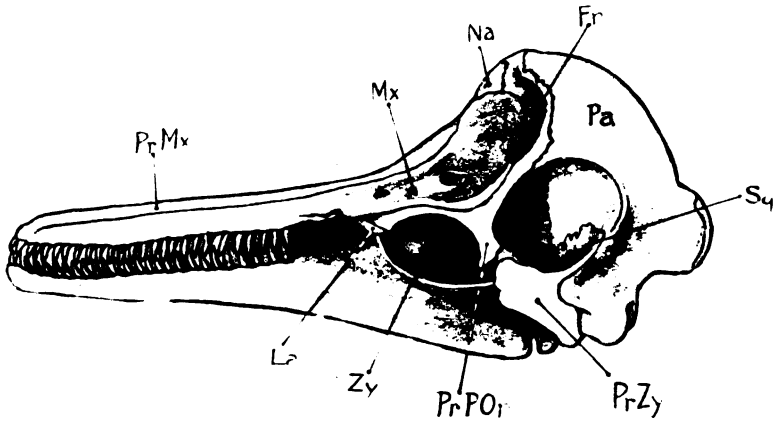


Fig. 15. Schädel eines Delphinus.

liegt der hintere Teil des Maxillare, der hier ebenfalls eine Platte bildet. Das Jugale erreicht als schlanker Stab nach vorn das Lacrimale, nach hinten den Jochfortsatz des Squamosum und bildet so einen rudimentären Jochbogen. Das Lacrimale liegt am vorderen Teile der Supraorbitalplatte und ist vom Maxillare bedeckt. Von der hinteren, lateralen Ecke der Supraorbitalplatte springt ein Fortsatz vor, welcher wohl dem Proc. postorbitalis anderer Tiere entspricht. Dieser verbindet sich mit dem Proc. zygomaticus des Squamosum. Durch diese Verbindung wird der hintere Rand des Aditus vollständig geschlossen. Das Maxillare, Palatinum und der Proc. pterygoideus ossis alisph. liegen mehr nach innen. Bei Archeoceti ist nach Zittel das Maxillare noch nicht über das Frontale geschoben.

9. *Perissodactyla.* (*Equus.*)

Der Jochbogen besteht beim Pferde aus dem Jugale und dem Proc. zygomaticus squam.. Der letztere ist stark entwickelt und verbindet sich zugleich mit dem Proc. postorbitalis des Frontale und vervollständigt den Orbitalring. Dieser wird also hinten von den Postorbitalfortsätzen, oben vom Frontale, vorn und unten vom Lacrimale und Jugale umschlossen. Das Maxillare, Palatinum und der Proc. pterygoideus ossis alisph. bilden den Boden der Fossa orbitotemporalis.

Bei Phenacodus, dem Vorfahren des Pferdes, bemerken wir keine Spur vom Proc. postorbitalis; bei Hyracotherium aber kommt dieser

schon deutlich zum Vorschein; bei Mesohippus ist er auffällig gross, aber die hintere Begrenzung des Aditus noch nicht vervollständigt (Fig. 16).

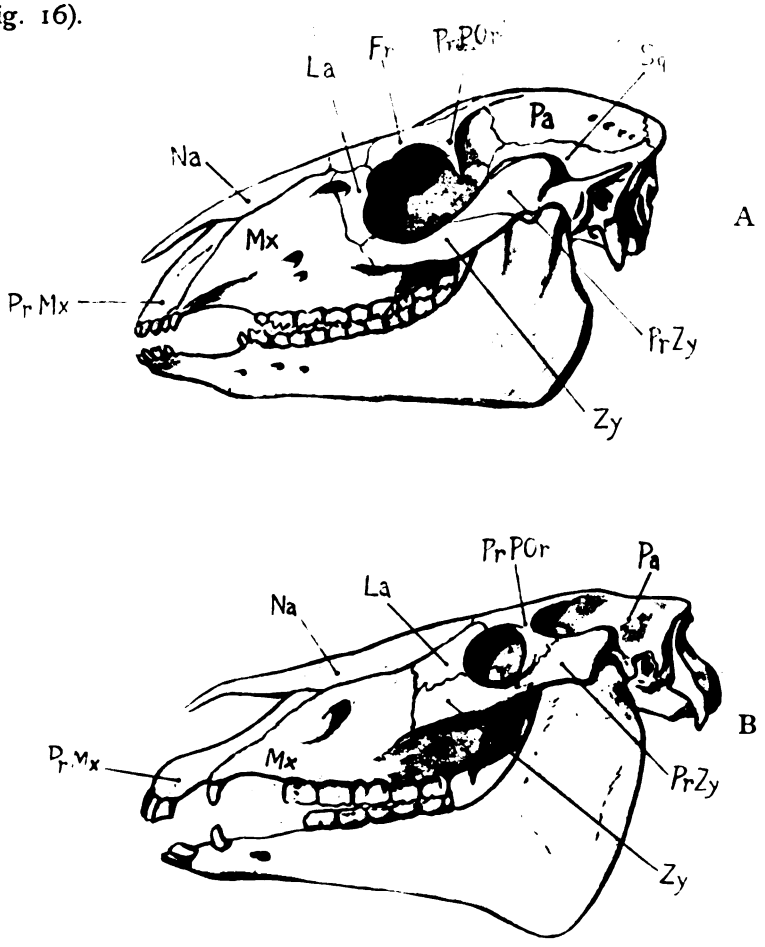


Fig. 16. Evolution des Pferdes.
A. Mesohippus.
B. Equus.

10. *Artiodactyla.* (*Sus leucomystax*, *Bos taurus* und *Cervus sika*.)

Beim Wildschwein wird der Jochbogen vom Jugale und Proc. zygomaticus des Squamosum gebildet (Fig. 17). Das Frontale und Jugale schicken je einen kleinen Proc. postorbitalis aus, die sich aber

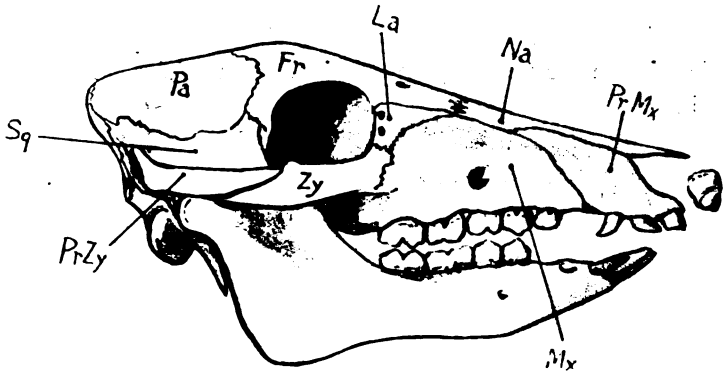
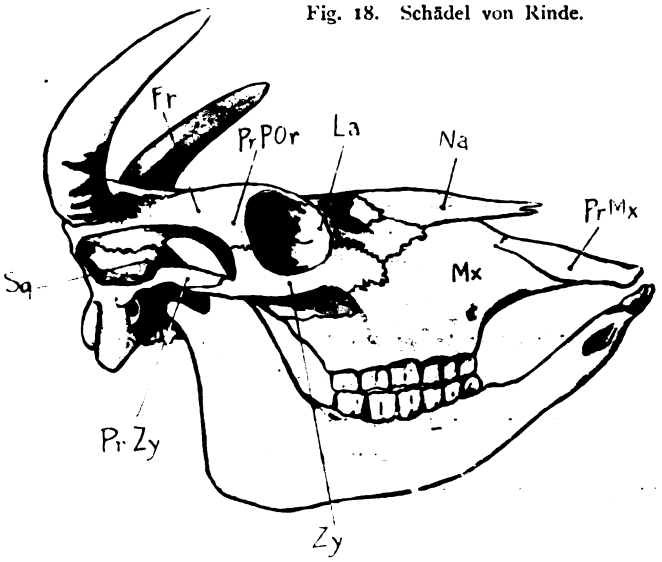


Fig. 17. Schädel vom Wildschwein.

noch nicht miteinander berühren. Der Aditus wird oben vom Frontale, vorn vom grossen Lacrimale und unten vom Jugale begrenzt. Den Boden der Fossa orbitotemporalis bilden das Maxillare und der Proc. pterygoideus ossis alisph.. Der letztere verdrängt das Pterygoid nach innen. Beim Schwein trifft man dieselben Verhältnisse an.

Beim Rinde wird der stark entwickelte Jochbogen vom Jugale und Proc. zygomaticus squamosi gebildet (Fig. 18). Der Orbitalring wird oben vom Frontale, unten vom Jugale, vorn vom Lacrimale und hinten vom Proc. postorbitalis des Frontale und des Jugale vollständig umschlossen. Beide letztgenannten Fortsätze sind abgeplattet. Das

Fig. 18. Schädel von Rinde.



Maxillare bildet den Boden der Fossa orbitotemporalis. Das Palatinum ist nach innen verlagert, das abgeplatte Pterygoid ist an einer Stelle mit dem Proc. pterygoideus ossis alisph. verwachsen. Nur einen Teil desselben sieht man in der Fossa orbitotemporalis. Beim Hirsche verhält es sich im Wesentlichen ebenso.

11. *Hyracoidea.* (*Procavia capensis.*)

Der Jochbogen ist gut entwickelt, er ist zum grössten Teile vom Jugale gebildet, da der Proc. zygomaticus squam. sehr kurz ist. Der Orbitalring wird vorn vom Maxillare, oben vom Frontale, hinten vom Proc. postorbitalis des Parietale und des Jugale und unten vom Jugale vollkommen gebildet. Merkwürdigerweise entspringt der obere Proc. postorbitalis aus dem Parietale, während sich das Frontale nur an seine Wurzel anschmiegt. Das Maxillare und Palatinum bilden den Boden der Pars orbitalis. Das Lacrimale ist klein und am vorderen, medialen Winkel der Pars orbitalis zwischen Maxillare und Frontale eingekeilt. Das hintere Ende des Jugale beteiligt sich mit seiner unteren Fläche an der Bildung der Fossa mandibularis (Max Weber).

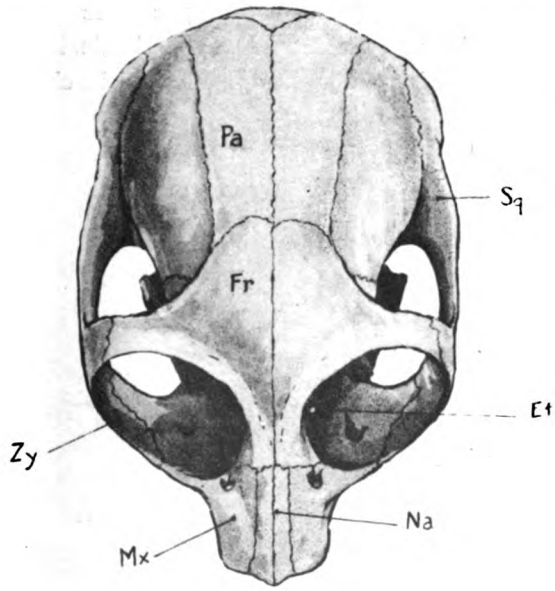


Fig. 19. Schädel von Stenops tardigradus, S.

12. *Prosimiae.* (*Stenops tardigradus, S.*)

Der Proc. postorbitalis des Frontale sowie des Jugale ist stark entwickelt und bildet zusammen die hintere Begrenzung des Orbitalrings (Fig. 19). Der Aditus zeigt die Tendenz sich allmählich nach vorn zu wenden. Die Pars orbitalis aber kommuniciert noch weit in der Tiefe mit der Pars temporalis. Der Jochbogen ist gut entwickelt und wird vom Jugale und Jochfortsatz des Squamosum gebildet. Das Lacrimale fehlt. Das Maxillare, Palatinum und der Proc. pterygoideus ossis alisph. bilden den Boden der Fossa orbitotemporalis. Es ist hier hervorzuheben, dass das Ethmoidale mit seiner Lamina papyracea sich erst an der Bildung der Orbitalwand beteiligt hat. Da das Lacrimale fehlt, erscheint die Lamina papyracea bei Stenops tardigradus besonders umfangreich.

13. *Simiae.*

Bei Simiae tritt eine knöcherne Scheidewand zwischen der Pars orbitalis und temporalis auf (Fig. 20). Der Aditus richtet sich nach vorn. Seine Begrenzung wird oben vom Frontale, medial vom Frontale (Pars nasalis) und Maxillare (Proc. frontalis), unten vom Maxillare und Jugale (Zygomaticum) und lateral vom Jugale (Proc. postorbitalis, resp. Proc. fronto-sphenoidalis) gebildet. Das Lacrimale liegt am vorderen Teile der medialen Orbitalwand. Das Jugale schickt einen abgeplatteten

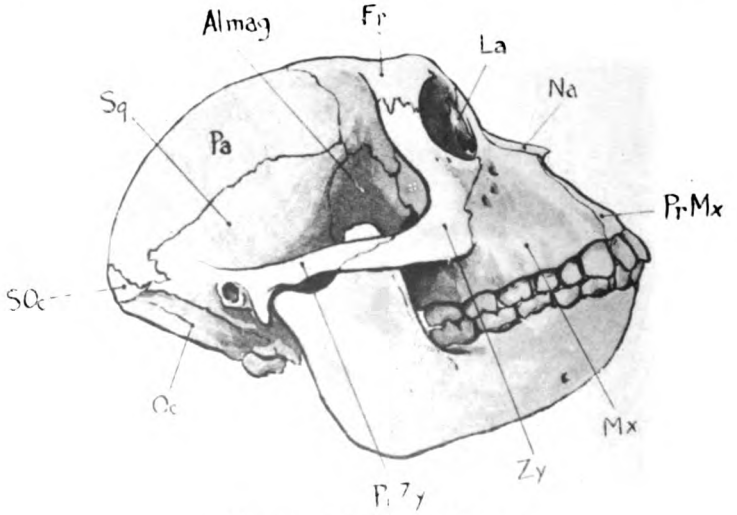


Fig. 20. Schädel von Macacus.

Fortsatz nach hinten aus, welcher das Alisphenoid (Ala magna ossis sphenoidalis) und das Frontale erreicht und die laterale Wand der Pars orbitalis bildet. Dadurch wird diese Partie von der Pars temporalis ganz getrennt. Beide Partien stehen nur durch die Fissura orbitalis inferior in Verbindung. Die Wand der Pars orbitalis besteht oben aus dem Frontale, medial aus dem Frontale, Ethmoidale und Lacrimale, unten aus dem Maxillare, Jugale und Palatinum (Simia satyrus, Homo sapiens etc.), lateral aus dem Jugale und Alisphenoid (Sphenoid). Der Jochbogen wird vom Jugale (Proc. temporalis) und Squamosum (Proc. zygomaticus) gebildet und begrenzt die Pars temporalis von aussen. Die Pars temporalis wird wieder durch die Crista infratemporalis in eine obere und eine untere Partie geteilt, von denen die untere Fossa infratemporalis, die obere Fossa temporalis genannt wird. Mit der Entstehung der lateralen Orbitalwand wird die Fossa pterygopalatina selbständig und kommt als ein enger Raum hinter dem Maxillare zu liegen. Diese Fossa kommuniciert nach oben durch die Fissura orbitalis inferior mit der Pars orbitalis und aussen durch die Fissura sphenomaxillaris mit der Pars temporalis. Dass die Pars orbitalis allseitig knöchern begrenzt wird und einen isolirten selbständigen Raum darstellt, ist eine Erscheinung, die wir erst bei Simiae antreffen.

Kiefergaumenapparat der Mammalia. (Fig. 21.)

Die Knochenelemente des Kiefergaumenapparats werden bei Mammalia in eine innere Pterygo-palatinreihe und eine äussere Maxillarreihe eingeteilt, genau so wie bei Sauropsida. Beide Reihen treffen vorn in der Mittellinie zusammen, hinten dagegen liegt die innere dem Sphenoid an, während die äussere mittels des Jugale und des Squamosum mit dem Hirnschädel sich verbindet. Das Transversum fehlt. Bei dieser Gelegenheit möchte ich das einzelne Element des Kiefergaumenapparats näher schildern.

Das Prämaxillare[1] liegt am vordersten Teile des Apparats, und seine Grösse variiert je nach den Tierarten. Das Maxillare liegt

1) Gaupp schlägt vor, für Prämaxillare der Säuger die Bezeichnung „Incisivum" zu gebrauchen, da es ein Verwachsungsprodukt des Prämaxillare und Septomaxillare der niedrigen Wirbeltiere zu sein scheint. Ich finde es aber bequem, unter Prämaxillare denjenigen Knochen zu verstehen, welcher am vorderen Teile des Kiefergaumenapparats der Mammalia und Nonmammalia dieselbe Stelle einnimmt.

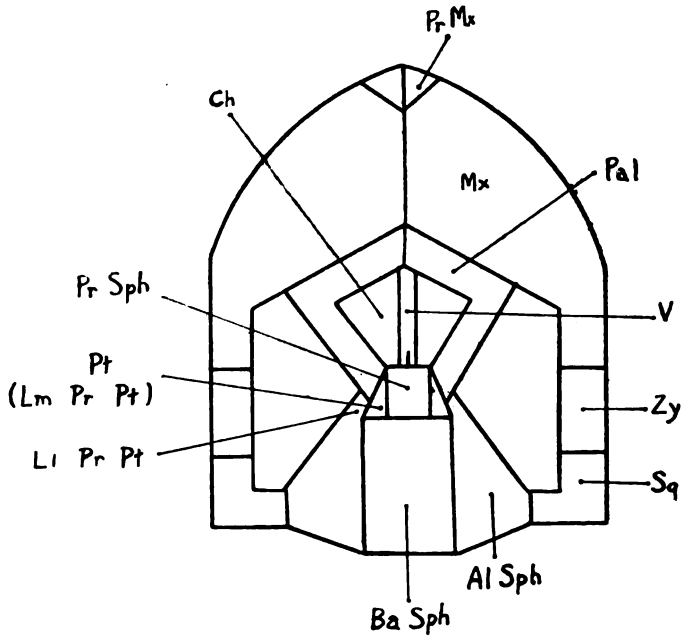


Fig. 21. Schema des Kiefergaumenapparats der Säuger, von ventral.

hinter ihm und schickt einen Processus palatinus medial ab, der den grössten Teil des Gaumens bildet. Der Körper des Maxillare beteiligt sich an der Bildung des Bodens der Fossa orbitotemporalis, und gleichzeitig begrenzt das Maxillare den Aditus vorn und unten. Das Pterygoid liegt hinter dem Palatinum unter dem Basi- und Präsphenoid und erscheint durch den Proc. pterygoideus des Alisphenoids medialwärts und zwar nach äusserhalb der Fossa orbitotemporalis verschoben. So entsteht zwischen dem Pterygoid und dem Proc. pterygoideus eine selbständige Grube, die Fossa pterygoidea. Der Proc. pterygoideus vertritt nun die Stelle des Pterygoid und beteiligt sich an der Bildung des Bodens der Fossa orbitotemporalis. Das Pterygoid stellt bei manchen Säugern einen selbständigen Knochen dar, bei Simiae aber verschmilzt es mit dem Proc. pterygoideus ossis alisph. (Lamina lateralis proc. pterygoidei) und bildet die sogenannte Lamina medialis desselben. Ein Teil der Fossa orbitotemporalis, welcher vom Proc. pterygoideus und Palatinum begrenzt wird, nimmt eine besondere Stellung ein und wird Fossa pterygopalatina genannt, die eine für Nerven und Gefässe wichtige Passage darstellt. Das Palatinum ver-

bindet sich vorn mit dem Maxillare und bildet einen hinteren Teil der Nasenkapsel; nach hinten verbindet es sich mit dem Pterygoid und Proc. pterygoideus ossis alisph., um den Boden der Fossa orbitotemporalis zu bilden. Der Vomer liegt vor dem Präsphenoid in der Medianlinie; zur Fossa orbitotemporalis steht er in keiner direkten Beziehung. Er verbirgt sich in der Nasenhöhle, nur selten kommt er so weit herunter, dass man an der unteren Gaumenfläche vom unten ein wenig sehen kann (z.B. bei Echidna, Cetacea).

Von den Spalten des Kiefergaumenapparats ist die mediale Palatinlücke schon verschwunden, die laterale hat sich bis auf das Foramen palatinum maj. reduciert. Die untere Schläfenöffnung hat sich, so erscheint es mir, mit der seitlichen Schläfenlücke vereinigt (siehe unten).

Als Nächstes möchte ich nun Einiges von den Beziehungen des Kiefergaumenapparats zur Fossa orbitotemporalis erörtern. Die Maxillarreihe des Kiefergaumenapparats begrenzt den Aditus von vorn oder unten, wobei das Maxillare die Hauptrolle spielt. Das Jugale ist aber gewöhnlich dabei beteiligt. Nur sehr selten bildet ohne dasselbe das Maxillare allein den unteren Orbitalrand, wie z.B. bei Echidna (Fig. 10). Falls das Lacrimale sich enorm gross entwickelt hat, kann es das Maxillare von der Bildung des Aditusrandes verdrängen, wie z.B. bei Ungulata (Fig. 17 und 18). Jedenfalls aber behält es immer seine innige Beziehung zur Fossa orbitotemporalis. Die Fossa pterygoidea, welche ein Teil der Fossa orbitotemporalis war, hat sich mit Verdrängung des Pterygoid durch den Proc. pterygoideus ossis alisph. von ihr losgetrennt. Die Fossa pterygopalatina, welche auch einen Teil der Fossa orbitotemporalis darstellt und vom Palatinum, sowie Proc. pterygoideus ossis alisph. begrenzt ist, hat mit der Entstehung der lateralen Wand der Orbita sich hinter das Maxillare zurückgezogen. Als Folge behält nur das Palatinum seine Beziehung zur Pars orbitalis mittels eines kleinen Teils, Os planum genannt, der sich am Boden der Pars orbitalis befindet (z.B. bei Simia satyrus, Homo sapiens etc.). Trotzdem die Pterygo-palatinreihe so vielen Variationen unterworfen ist, beteiligt sie sich doch gewiss an der Bildung des Bodens der Fossa orbitotemporalis. In Form und Gestalt unterliegen die Elemente des Kiefergaumenapparats mannigfaltigen Schwankungen, was wahrscheinlich von den benachbarten Gebilden, wie Nasenhöhle, sekundärem Gaumen, Canalis nasopharyngeus und den Kaumuskeln herkommt.

Vergleichende Betrachtung der Orbitotemporaldecke und des Kiefergaumenapparats.

Vergleicht man die Orbitotemporaldecke der Säuger mit der der Stegocephalia und Sauropsida, so fehlen bei den ersteren das Postfrontale, Postorbitale und Quadratojugale. Ob das Postfrontale, welches sich nach van Bemmeln an der Schädelwand der Monotremata befindet, dem gleichnamigen Knochen der Nichtsäuger gegenüberzustellen ist, ist noch sehr fraglich. Über das Schicksal des Quadratojugale ist viel gestritten worden. Gegenbaur meinte, dass das Tympanicum der Säuger aus ihm entstanden sei, welche Anschauung heutzutage nur wenige Anhänger besitzt. Gadow nahm an, indem er der Ansicht von Albrecht und Baur anschliesst, das Quadratojugale als „zygomatic process of the mammalian squamosal". Fuchs (1907) sagte:— „Das Säugersquamosum aber ist durch die Vereinigung dreier, ursprünglich getrennter Skerettstücke—Squamosum, Pars articularis quadrati und Quadrato-jugale—entstanden. Der Jochbogen der Säuger entspricht genau dem Jochbogen der Theromorphen und somit im wesentlichen dem unteren Jochbogen der Sauropsiden." Aber er hält neuerdings nicht mehr an seiner früheren Ansicht fest. Wiedersheim meint, dass der Jochbogen der Säuger, wenn man die Verhältnisse bei den Reptilien zugrunde legt, als ein oberer zu bezeichnen und ein Quadratojugale bei den Säugern nicht nachzuweisen ist. Ich sehe also das Quadratojugale der Säuger als verschwunden an.

Das Squamosum ist bei den Säugern immer vorhanden und beteiligt sich an der Bildung der Schädelwand. Aus seiner Aussenfläche springt der Proc. zygomaticus nach vorn vor und verbindet sich mit dem Jugale, um den Jochbogen zu bilden. Deshalb ist das Squamosum als ein Deckelement der Fossa orbitotemporalis ausschliesslich nur in seinem Jochfortsatz zu suchen. Ausnahmsweise beteiligt sich bei Monotremata ausser dem Proc. zygomaticus noch ein anderer Teil des Squamosum an der lateralen Begrenzung der Fossa orbitotemporalis, resp. des Canalis temporalis. Das Jugale fehlt bei Echidna, einigen Arten von Xenarthra und Insectivora. Falls es vorhanden ist, beteiligt es sich immer an der Begrenzung des Aditus. Der Jochbogen begrenzt die Fossa orbitotemporalis von aussen und verbindet zugleich den Kiefergaumenapparat mit dem Hirnschädel.

Somit hat der Säugerjochbogen die Stelle der Orbitotemporaldecke vertreten, und er kann mit Recht dem oberen Jochbogen der Sauropsida verglichen werden. Der Jochbogen kann zuweilen fehlen oder unvollständig gestaltet sein.

Wie gesagt ist die Orbitotemporaldecke der Säuger im allgemeinen sehr einfach gebaut. Während bei den Nichtsäugern auch bei solchen Fällen, wo die Orbitotemporaldecke sehr lückenhaft ausgestattet ist, der hintere Umriss des Aditus noch immer angedeutet ist, fehlt bei den niedrigen Säugern jedes Zeichen, das die Pars orbitalis und temporalis oberflächlich scheidet. So wird z.B. bei den Vögeln, deren Deckelemente sehr reduciert sind, der Aditus durch den Proc. postorbitalis (Postfrontale) von hinten begrenzt (Fig. 8), bei Emu bleibt er sogar lebenslang als selbständiger Knochen erhalten. Bei den Säugern begegnen wir, je höher sie stehen, um so deutlich einem Zeichen, welches den Aditus von hinten begrenzt. So entwickelt sich vom Frontale und Jugale aus gewöhnlich je ein Proc. postorbitalis sup. et inf., und beide beeilen sich, den hinteren Rand des Aditus zu bilden. Bei Simiae endlich verbindet sich ein platter Fortsatz des Jugale mit dem Sphenoid und Frontale und trennt die Pars orbitalis von der Pars temporalis. Dieser platter Fortsatz stellt eine Scheidewand zwischen den beiden Teilen dar und bildet zugleich die laterale Wand der Orbita. Dem Aussehen nach ist der hintere Umriss des Aditus der Säuger wenigstens dem Orbitotemporalbogen der Nichtsäuger analog.

Zusammenfassend gilt also, dass bei Stegocephalia die Fossa orbitotemporalis ausser dem Aditus orbitae von der Orbitotemporaldecke vollständig überdacht ist. Bei Sauropsida wird sie entweder durch den Verlust ihrer einzelnen Elemente oder durch Loslösungen derselben in verschiedenen Grade nach aussen bloss gelegt. Dabei werden die Pars orbitalis und temporalis fast immer durch den Orbitotemporalbogen oberflächlich getrennt. Bei den Säugern geht diese Trennung beider Teile einmal verloren, tritt aber wieder auf und bei Simiae erreicht sie ihren höchsten Grad.

Die Umwandlung der hinteren Begrenzung des Aditus durch die ganze Reihe der Säuger hindurch ist eine Erscheinung, die wir auch in der Phylogenie einer gewissen Tierart antreffen. Bei Phenacodus z.B., dem Vorfahren des Pferdes, begegnen wir keiner Spur des hinteren Aditusumrisses, aber mit der Descendenz des Pferdestammes entwickelt sich allmählich immer stärker der Proc. postorbitalis, und schliesslich

beim recenten Pferde ist der Orbitalring vollständig geschlossen (Fig. 16).

Der Proc. postorbitalis kann sich ausnahmsweise oben vom Parietale (Procapia capensis) aus, unten entweder vom Proc. zygomaticus squam. (Equus, Cetacea) oder vom Maxillare (Ornithorhynchus) aus entwickeln. Auf eine ähnliche Erscheinung treffen wir bei den Nichtsäugern, indem bei diesen die hintere Begrenzung des Aditus nicht immer durch dieselben Elemente gebildet wird, was wahrscheinlich mit den Lebensbedingungen der betreffenden Tiere zusammenhängt.

Wie Gegenbaur, Adachi und andere Autoren schon manchmal geschildert haben, besteht das Jugale zeitweise aus einigen Knochenstücken, besonders beim Menschen, sodass wir vermuten können, dass diese Knochenstücke dem Postfrontale oder Postorbitale der Sauropsida entsprechen. Nach Gaupps Angabe ist K. Toldt jr. zu dem Schluss gekommen, dass die obigen Knochenstücke der Regel nach einer einheitlichen Anlage entsprungen sind. Darnach ist die Verschmelzung des Postfrontale oder Postorbitale mit dem Jugale schwer zu verstehen. Als „Postfrontale" fasste Bardeleben den sehr häufig noch beim Erwachsenen nachweisbaren, bei Embryonen als besonderen Knochenkern angelegten, bei Kindern meist noch isolierten Skeletteil auf, der zwischen Squama temporalis, Parietale, Alisphenoid und Frontale liegt und als Suprasquamosum, Epiptericum u.s.w. beschrieben wurde. Ausser den angegebenen Anschauungen herrschen noch verschiedene andere hinsichlich dieser Knochen. Es ist aber schwer, diese beiden Knochen durch die ganze Reihe der Säuger hindurch als solche anzuerkennen, wie man sie bei den Nichtsäugern trifft.

Was den Kiefergaumenapparat anbetrifft, so bildet er bei den Nichtsäugern den Boden der Fossa orbitotemporalis und beteiligt sich zugleich an der Begrenzung des Aditus von vorn und unten (mit Ausnahme der Vögel). Bei den Säugern besteht er auch aus denselben Elementen wie bei den Nichtsäugern. Nur fehlt bei den Säugern das Transversum. Über das Prämaxillare habe ich schon oben meine Meinung geäussert. Über das Pterygoid der Säuger meint Gaupp, dass es dem Reptilienpterygoid nicht entspreche, und dass disses nur mit dem Crus transversum parasphenoidei zu vergleichen ist (mit Ausnahme von Monotremata). Aber seine Ansicht ist noch eine Streitfrage. Abgesehen von solchen Fragen, sehe ich als eine neue Erscheinung an, dass bei den Säugern das Pterygoid mit der Ent-

wickelung des Proc. pterygoideus ossis alisph. von der Fossa orbitotemporaplis ausgeschlossen worden und zwischen ihnen die Fossa pterygoidea neu entstanden ist.

Ein Teil der Fossa orbitotemporalis, welcher bei den Säugern als Fossa pterygopalatina bezeichnet wird, entspricht dem Teile, welcher bei den Nichtsäugern vom Palatinum und Pterygoid begrenzt wird. Diese Grube liegt anfangs an der oberen Fläche des Kiefergaumenapparats. Wenn aber der Kiefergaumenapparat, besonders die Pterygopalatinreihe sich nach innen zu verlagern anfängt, wendet sich die Fossa pterygopalatina allmählich nach aussen und wird endlich bei Simiae als ein selbständiger Raum hinter dem Maxillare eingeschlossen. Trotz dieser Umwandlung in Bezug auf Form und Gestalt begrenzt der Kiefergaumenapparat noch immer die Fossa orbitotemporalis von unten.

Die Spalten im Kiefergaumenapparat, welche wir bei den Nichtsäugern gefunden haben (Fig. 9), zeigen bei den Säugern verschiedene Modifikationen. Zuerst verschwindet die mediale Palatinlücke, während die laterale dagegen als Foramen palatinum maj. erhalten bleibt. Meiner Meinung nach hat sich die untere Schläfenöffnung mit der seitlichen Schläfenlücke vereinigt, indem ich den Säugerjochbogen dem oberen Jochbogen der Sauropsida gegenüberstelle.

Hirnschädelwand und Septum interorbitale.

Die Hirnschädelwand ist mit ihrer Aussenseite der Fossa orbitalis, resp. Orbita, zugekehrt. Im allgemeinen entbehrt bei den Reptilien die Hirnschädelwand in ihrem vorderen Teil der vollständigen, knöchernen Bedeckung. Bei Rhynchocephalia und Lacertilia ist ihre der Fossa orbitotemporalis zugekehrte Partie entweder knorpelig oder membranös, und eine daneben vertical stehende Columella verbindet sie und zwar das Parietale mit dem Pterygoid (Fig. 6). Bei Crocodilia beteiligt sich ein grosses Alisphenoid an der Bildung dieses Teiles der Hirnschädelwand, während bei Chelonia und Ophidia dieser Knochen fehlt. Bei Chelonia schickt nur das Parietale, bei Ophidia senden das Parietale und Frontale je einen Fortsatz nach unten-aussen aus und lassen diese Fortsätze sich an der Bildung der seitlichen Schädelwand beteiligen. Bei Aves beteiligt sich das Alisphenoid an der hinteren Wand der Pars orbitalis, und das Frontale überdeckt das Auge von oben und von hinten.

Bei den Säugern kommt mit der Vergrösserung der Cavum cranii eine starke Entfaltung der Ala temporalis des Primordialcraniums vor, wodurch der Fossa orbitotemporalis ein Raum entzogen wird, welcher in der medialen Umgebung der Ala liegt. Dieser Raum, der schliesslich der definitiven Schädelhöhle einverleibt wird, wird nach Gaupp „Cavum epipterycum" genannt. Also ist die Fossa orbitotemporalis der Säuger um das Cavum epipterycum kleiner als die bei der Nichtsäuger. Von den Formelementen des ausgebildeten Säugerschädels beteiligen sich das Frontale, Parietale, der Squamalteil des Squamosum, Alisphenoid und Orbitosphenoid an der Begrenzung der Fossa orbitotemporalis. Durch das Orbitosphenoid, auch Ala parva genannt, tritt an seiner Wurzel bei Monodelphia der Sehnerv. Das Alisphenoid, auch Ala magna oder Ala temporalis genannt, ist je nach den Tierarten verschieden gross. Bei Simiae ist das Alisphenoid am grössten, und an ihm sind die Orbital- und Temporalfläche deutlich zu unterscheiden. Diese Differenzierung desselben ist schon bei gewissen Säugern angedeutet, so z.B. bei Rindern markiert eine nach vorn hervorragende Knochenleiste beide Flächen deutlich. Das Frontale bildet einerseits die obere und mediale, manchmal auch die vordere und hintere Wand der Pars orbitalis und zugleich den betreffenden Aditusrand. Anderseits bildet es auch einen Teil der medialen Wand der Pars temporalis. In der Pars orbitalis liegt das Frontale über dem Alisphenoid und Orbitosphenoid. Das Parietale berührt sich nach vorn mit dem Frontale und Alisphenoid, und an seiner äusseren Fläche ist zeitweise die sagittal verlaufende Linea temporalis deutlich zu sehen. Diese Linie zeigt die obere Grenze der Pars temporalis (Fossa temporalis) an. Das Squamosum berührt oben das Parietale und gehört mit seinem Squamalteil der Fossa temporalis an. Die hintere Begrenzung der letzteren bildet eine Leiste, die die Parietooccipitalnaht entlang verläuft.

Das Septum interorbitale bildet eine Scheidewand zwischen den beiden Fossae orbitotemporales und verhält sich je nach den Tierarten sehr verschieden. Fischers Schemata, welche bei Reptilien und Maulwurf die Lagebeziehungen zwischen der Hirn- und Nasenkapsel einerseits und der Pars orbitalis anderseits zeigen, erklären uns deutlich die ganzen Verhältnisse. Bei den Reptilien ist das Septum im allgemeinen häutig oder knorpelig, nur bei Ophidia schiebt sich die Schädelwand zwischen den beiden Fossae orbitotemporales

nach vorn bis zur Ethmoidalregion vor, sodass das eigentliche Septum interorbitale auf ein Minimum reduciert ist. Der Vogel besitzt ein knöchernes Element in seinem Septum, welches „Mesethmoidale" genannt wird. Bei den Säugern ist das Septum auch auf ein Minimum reduciert und am ausgebildeten knöchernen Schädel nicht mehr zu finden, indem die beiden Partes orbitales durch den hinteren Teil der Nasenkapsel getrennt werden. Das Ethmoidale beteiligt sich bei den meisten Säugern noch nicht an der Orbitalwand, erst bei Prosimiae und Simiae bildet es mit seiner Lamina papyracea einen Teil der medialen Wand der Pars orbitalis, indem es vor der Ala parva ossis sphen. liegt.

Gelegentlich möchte ich noch von dem Präfrontale und Lacrimale Einiges erwähnen. Diese beiden Knochen gehören ursprünglich zu den Belegknochen der Nasenkapsel und stehen ihrer Lage nach zur Pars orbitalis in inniger Beziehuug. Bei Sauropsida bildet das Präfrontale den vorderen Aditusrand und liegt über den Lacrimale. Jenes existiert bei Lacertilia, Crocodilia und Pelycosauria. Bei den Vögeln fehlt dasselbe. Anstatt dessen bildet das Lacrimale den vorderen Rand des Aditus. Bei den Säugern fehlt ebenfalls das Präfrontale, und das Lacrimale liegt am inneren, unteren Rande des Aditus. Ausnahmsweise fehlt das Lacrimale z.B. bei Monotremata, Manis und Pinnipedia. Es ist noch fraglich, ob bei ihnen das Lacrimale von Anfang an fehlte, oder sich in seinem früheren Entwickelungsstadium mit dem benachbarten Knochen verschmolzen hat. Neuerdings herrscht die Ansicht, dass das Präfrontale der Sauropsida dem Lacrimale der Säuger homolog sei und deshalb das Lacrimale der ersteren besser als „Adlacrimale" zu bezeichnen ist.

Orbita. (Knöcherne und häutige Orbita.)

Das Sehorgan besitzt in der Fossa orbitotemporalis einen für sich bestimmten Raum. Betrachtet man die Fossa orbitotemporalis der Stegocephalia als Urtypus, so deutet bei den Nichtsäugern der Orbitotemporalbogen am hinteren Aditusrande die oberflächliche Grenze zwischen der Pars orbitalis und temporalis der Fossa orbitotemporalis an, während sie innen frei miteinander kommunicieren. Bei den Schildkröten sieht man ausnahmsweise einen starken Vorsprung dieses Bogens nach innen, als ob er die hintere Wand der Pars orbitalis bilde.

Bei Säugern ist die Fossa orbitotemporalis von dem Urtypus etwas abgewichen. Mit der starken Vergrösserung der Schädelhöhle ist sie, verglichen mit den Nichtsäugern, wie schon gesagt, um das Cavum epipterycum kleiner geworden, indem dieser Raum in die Schädelhöhle übergetreten ist. Mit der Entwickelung des Proc. pterygoideus ossis alisph. wird die Fossa pterygoidea der Fossa orbitotemporalis wieder entrissen. Bei niederen Säugern ist die Grenze zwischen der Pars orbitalis und temporalis schwer zu constatieren. Nur der Proc. postorbitalis deutet die oberflächliche Begrenzung zwischen beiden an, indem er den hinteren Aditusrand darstellt wie bei den Nichtsäugern. Bei höheren Säugern entsteht in der Tiefe der Fossa eine kammartige Erhabenheit an der äusseren Fläche des Alisphenoids, welche auch der Scheidung der beiden Teile Anhalt gibt. Erst bei Simiae werden mit der Bildung der lateralen Orbitalwand durch die Verbindung des Alisphenoid mit dem Jugale die beiden Teile endgültig getrennt. Zugleich bildet damit die Fossa pterygopalatina eine selbständige Grube hinter dem Maxillare.

Ebenso fehlt bei den Nichtsäugern wie bei den meisten Säugern die vollständige knöcherne Begrenzung zwischen der Pars orbitalis und temporalis. Man kann jedenfalls als Pars orbitalis den vorderen Teil der Fossa orbitotemporalis bezeichnen, welcher ausserhalb der Hirnschädelwand liegt und welcher unten durch den Kiefergaumenapparat, oben-aussen durch die Orbitotemporaldecke begrenzt wird. Nach aussen bleibt diese Partie von Anfang an durch den Aditus orbitae offen. Die Begrenzungselemente der Pars orbitalis sind je nach den Tierarten morphologisch sehr verschieden. Betrachtet man diese Verschiedenheit durch die ganze Reihe der Säuger und Nichtsäuger hindurch, so geschieht das nicht nur dadurch, dass man auf das Sehorgan allein das Augenmerk richtet, sondern hauptsächlich durch die Verfolgung der Veränderungen der Umgebungen. Die Organe der Umgebung gestalten sich ihren Funktionen gemäss um, und gleichzeitig wird die Pars orbitalis gezwungen, sich den Verhältnissen der umgebenden Organe anzupassen. Aus diesem Grunde müssen die Begrenzungen der Pars orbitalis nach dem Grade der Veränderungen der umgebenden Organe und nach den Beziehungen der letzteren zum Sehorgan verschieden gebaut sein.

Wir wissen schon, dass bei den Säugern und Nichtsäugern, mit Ausnahme von Simiae, zwischen der Pars orbitalis und temporalis keine vollständige knöcherne Scheidewand existirt. Der Raum aber,

welchen das Sehorgan einnimmt, ist in Wirklichkeit membranös gut begrenzt. Diese Membran, Membrana orbitalis genannt, besteht aus Bindegewebsfasern, elastischen Fasern und glatten Muskeln und ist da besonders stark entwickelt, wo eine knöcherne Wandung fehlt. Wenn also auch den meisten Tieren eine vollständig knöchern begrenzte Orbita fehlt, so nimmt das Sehorgan doch immer noch einen membranös geschlossenen Raum für sich in Anspruch. Für diesen Raum schlage ich mit Recht den Namen „häutige Orbita" vor. Mit anderen Worten ist die Orbita bei allen den genannten Tierklassen immer häutig von der Pars temporalis getrennt, während nur bei Simiae eine vollkommene knöcherne Begrenzung vorhanden ist. Für die letztere ist die Bezeichnung „knöcherne Orbita" anzuwenden.

Bedeutung der Orbita.

Über die Bedeutung der Orbita schreibt Leuckart folgendes: „Obwohl es die erste und wesentlichste Aufgabe der Orbita ist, das Auge mit seinen Nebenapparaten in sich aufzunehmen und zu schützen, so lassen sich doch die Eigentümlichkeiten derselben nur unvollständig verstehen, wenn man sie ausschliesslich von diesem einen Gesichtspunkte aus auffasst. Die Knochen, welche die Orbita umgeben, sind nicht bloss schützende, sondern auch stützende Skelettstücke. Sie verbinden das Oberkiefergerüste mit dem Schädel und zwar der Art, dass beide entweder fest (bei den Thieren mit grosser Beisskraft, den Säugethieren, Krokodilen und Schildkröten, sowie den dazu den Übergang bildenden Eidechsen) unter sich zusammenhängen, oder (bei den übrigen Wirbelthieren) in mehr oder minder freier Bewegung an einander hingleiten. Natürlich, dass in dem ersteren Falle die Verbindungen auch vollständiger sind, als in dem anderen. Nur bei den Thieren der ersteren Gruppe finden wir einen Proc. frontalis ossis zygomatici, jene Stütze also, die an der hinteren Begrenzung der Augenhöhle senkrecht emporsteigt und den Rand derselben ringförmig gestaltet."

Gegenbaur sagt: „Nachdem der Augapfel aus seiner Umgebung eine Reihe von Organen zur Sicherung seiner Funktion wie zur Erhöhung derselben sich dienstbar gemacht und dieselben in diesem Dienst zu mannigfacher Ausbildung gelangten, beeinflusst die Gesammtheit dieser den Bulbus umgebenden Organe schliesslich auch das benachbarte Cranium. An diesem kommt eine, bei Cyclostomen kaum

angedeutete, von Selachiern an bei den Gnathostomen mächtig sich ausprägende Anpassung zum Ausdruck, und bildet damit ein gemeinsames Schutzorgan für jene Theile, die Augenhöhle des Craniums oder die Orbita. Wie schon am Knorpelcranium der Selachier jene Anpassung bedeutende Modificationen hervorrief und die allgemeinen Formbefunde desselben auch fernerhin an dem knorpeligen Zustand wiederkehren, so tritt mit der Knochenbildung die Beziehung noch mehr hervor, und manche Knochen erhalten sich im exclusiven Dienst der Orbita."

Pütter führt in seiner „Organologie des Auges" meist Leuckartsche Meinungen über die Orbita an und sagt.—„Für die Gestaltung der knöchernen Orbita sind nicht nur Momente massgebend, die sich auf das Auge beziehen; denn ausser dem Schutz des Bulbus dient die knöcherne Begrenzung der Augenhöhle auch der Verbindung des Oberkiefergerüstes mit dem Schädel, eine Verbindung, die um so stärker in Anspruch genommen wird, je grösser die Beisskraft der Tiere ist."

Ich habe oben erwähnt, dass die Veränderungen der Begrenzung der Orbita von der Umgebung abhängig sind. Unter den Organen der Umgebung spielen der Kiefergaumenapparat und die Hirnschädelwand die Hauptrolle dabei. Der erstere ist besonders dafür hervorzuheben, da die erste Lebensbedingung für die Tiere die Nahrung ist und die Aufnahme der Nahrung hauptsächlich vom Kiefergaumenapparat abhängt. Um so mehr ist er deshalb verschiedenen Veränderungen unterworfen, je nach der Verschiedenheit der Lebensweise der Tiere. Da der Kiefergaumenapparat mittels der Orbitotemporaldecke mit dem Hirnschädel verbunden ist, so rufen seine Veränderungen naturgemäss solche der Orbitotemporaldecke hervor. Ausserdem beeinflusst er weiter die Begrenzung der Orbita. Nun ist es ganz klar, dass die Ursache der morphologischen Veränderungen der Orbita zuerst in den umgebenden Organen zu suchen ist, nicht in dem Sehorgan und seinen Adnexen selbst. Pütter sagt:—„Ausser dem Schutz des Bulbus dient die knöcherne Begrenzung der Augenhöhle auch der Verbindung des Oberkiefergerüstes mit dem Schädel." Besser möchte ich das so ausdrücken:—Ein gewisser Knochenteil, welcher den Kiefergaumenapparat mit dem Hirnschädel verbindet, gibt der Orbita eine knöcherne Begrenzung, um das Sehorgan mit seinen Adnexen zu schützen. Überhaupt stellt die Orbita beiderseits einen Raum dar, welcher für das Sehorgan und seine Adnexe bestimmt ist und ausserhalb der

Hirnschädelwand liegt, um den räumlichen und funktionellen Anforderungen zu genügen.

Fasse ich hier noch einmal zusammen, was ich bisher geschildert habe, so gilt:

1. Ich habe die Fossa orbitotemporalis von Stegocephalia und Amniota vergleichend-anatomisch studiert und schlage vor, die der erst genannten als Urtypus zu betrachten.

2. Der Raum für das Sehorgan (Pars orbitalis) bildet im allgemeinen eine gemeinsame Grube mit dem Raum für die Kaumuskeln (Pars temporalis). Diese Grube wird Fossa orbitotemporalis genannt.

3. Die Fossa orbitotemporalis liegt ausserhalb der Hirnschädelwand. Sie wird von der Orbitotemporaldecke überdacht, während der Kiefergaumenapparat ihren Boden bildet. Die Fossa orbitotemporalis beiderseits wird durch das Septum interorbitale getrennt. Modifikationen in ihrer Begrenzungsfaktoren beeinflussen sie sofort und rufen gleichzeitig morphologische Veränderungen hervor.

4. Die Orbitotemporaldecke ist eine Knochenplatte aus bestimmten Elementen und verbindet den Kiefergaumenapparat mit dem Hirnschädel, indem sie die Fossa orbitotemporalis überdacht. Gewisse Elemente von ihr können verschwinden. Wegen dieses Verlustes kann sie verschieden gebaut sein. Unter den Elementen sind das Jugale und Squamosum die permanenten, und bei den Säugern bilden sie als rudimentäre Orbitotemporaldecke den Jochbogen.

5. Der Kiefergaumenapparat ist eigentlich für das Kauen bestimmt und bildet zugleich den Boden der Fossa orbitotemporalis. Wie seine Funktionen je nach den Tierarten verschieden sind, so ist er auch morphologisch verschieden gebaut.

6. Bei den Nichtsäugern liegt die Pars orbitalis im vorderen Teile der Fossa orbitotemporalis, und die knöcherne Begrenzung zwischen ihr und der Pars tem-

poralis deutet nur der hintere Umriss des Aditus oberflächlich an. Sonst sind die beiden Teile membranös getrennt.

7. Bei den Nichtsäugern ist der Aditus orbitae eine Oeffnung in der Orbitotemporaldecke, deren Rand hauptsächlich von gewissen Deckelementen gebildet wird (Stegocephalia); aber der Verlust oder die Loslösungen dieser Deckelemente beeinflussen sogleich die Bildung des Aditusrandes. So beteiligen sich auch die Elemente des Kiefergaumenapparats und des Hirnschädels, sowie noch andere Factoren daran.

8. Bei den Säugern verkleinert sich die Fossa orbitotemporalis um das Cavum epipterycum. Die Entwickelung der Lamina lateralis des Proc. pterygoideus ossis alisph. entreisst ihr wieder die Fossa pterygoidea. Schliesslich lokalisiert sich die Pars orbitalis mit dem Auftreten ihrer lateralen Wand im vorderen Teile der Fossa orbitotemporalis, und als dessen Begleiterscheinung bekommt die Fossa pterygopalatina einen selbständigen Raum hinter dem Maxillare. Bei niederen Säugern findet man keine Grenze zwischen der Pars orbitalis und temporalis. Mit der Descendenz der Tiere werden die beiden Teile allmählich durch den Proc. postorbitalis superior et inferior oberflächlich knöchern begrenzt, sonst nur membranös wie bei den Nichtsäugern.

9. Nur bei Simiae trifft man die vollständig knöchern begrenzte Pars orbitalis an.

10. Der Aditus orbitae der Säuger wird von den Elementen der Orbitotemporaldecke, des Kiefergaumenapparats, des Hirnschädels und von anderen Faktoren umschlossen. Sein hinterer Umriss kann manchmal entweder fehlen oder unvollkommen sein.

11. Die morphologischen Veränderungen der Pars orbitalis sind auf die der umgebenden Organe, besonders des Kiefergaumenapparats, zurückzuführen.

12. Die Orbita beiderseits stellt einen Raum dar, welcher für das Sehorgan und seine Adnexe bestimmt ist. Sie liegt ausserhalb der Hirnschädelwand, um ihren räumlichen und funktionellen Anforderungen genügen zu

können. Sie ist von den umgebenden Organen um gewissen Bezirk begrenzt, und in der Weise wird das Sehorgan sammt seiner Adnexe darin gut geschützt.

An dieser Stelle fühle ich mich verpflichtet, Herren Professoren Oyama, Sakurai und Shindo, last not least, für die bereitwillige Unterstützung und den freundlichst erteilten Rat meinen herzlichen Dank auszusprechen.

* * *

Erklärung der Bezeichnungen von Abbildungen.

Al mag. = Ala magna (Alisphenoid).
Al Sph. = Alisphenoid.
Ba Oc. = Basioccipitale.
Ba Sph. = Basisphenoid.
Ch. = Choane.
Col. = Columella.
Eth. = Ethmoidale.
Fr. = Frontale.
J. = Jugale.
La. = Lacrimale.
Lat Pal L. = Laterale Palatinlücke.
L l Pr Pt. = Lamina lateralis Proc. pterygoid.
L m Pr Pt. = Lamina medialis Proc. pterygoid.
Md Pal L. = Mediale Palatinlücke.
Mx. = Maxillare.
Na. = Nasale.
Or Sph. = Orbitosphenoid.
Pa. = Parietale.
Pal. = Palatinum.
Pal L. = Palatinlücke.
Par Sph. = Parasphenoid.
P Fr. = Postfrontale.
Pl Oc. = Pleurooccipitale.
P Or = Postorbitale.
Pr Fr. = Praefrontale.
Pr Mx. = Praemaxillare.
Pro Ot. = Prooticum.
Pr P Or. = Proc. postorbitalis.
Pr Sph. = Präsphenoid.
Pr Zy. = Proc. zygomaticus.
Pt. = Pterygoid.
Pt Oc L. = Pteroccipitallücke.
QJ. = Quadratojugale.
QMx. = Quadratomaxillare.
Qu. = Quadratum.
S Oc. = Supraoccipitale.
S Or. = Supraorbitale.
Sq. = Squamosum.
Tr. = Transversum.
Unt Schl Oe. = Untere Schläfenöffnung.
V. = Vomer.
Zy. = Zygomaticum (Jugale).

* * *

Literatur.

1. Adachi, B., Eine Anomalie des Arcus zygomaticus. Zeitschr. f. Morph. u. Anthrop. Bd. 3. P. 276. 1905.

2. Andersen, K., Catalogue of the chiroptera in the collection of the Britisch Museum. Socond edition. Vol. 1. Megachiroptera. 1911.

3. Bardeleben, K.v., Ueber das Präfrontale u. Postfrontale des Menschen. Verhandl. der anatomischen Gesellschaft auf der 10. Versamml. in Berlin. 1896. P. 153.

4. Baur, G., On the morphology of the vertebrate skull. 2. The temporal arches. Journal of Morphology. Vol. 3. 1889. (Citirt n. Gaupp. Morph. Arbeiten. Bd. 4. H. 1. P. 110.)

5. ———, Bemerkungen über die Osteologie der Schläfengegend der höheren Wirbeltiere. Anatomischer Anzeiger. Bd. 10. P. 315. 1895.

6. Baur, C. u. Case, E.C., On the morphology of the skull of the Pelycosauria u. the origin of the mammals. Anat. Anzeiger. Bd. 13. P. 109. 1897.

7. Beddard, F.E., Mammalia. 1909.

8. Boas, J.E.v., Lehrbuch der Zoologie. 13te Aufl. 1913.

9. ———, Die Schläfenüberdachung und das Palato quadratum in ihrem Verhältnis zum übrigen Schädel bei den Dipnoern und den terestren Wirbeltieren. Morph. Jahrbuch. Bd. 49. H. 2. P. 229. 1914.

10. Broom, R., Croonian lectur: on the origin of mammals. 1914.

11. Bütschli, O., Vorlesungen über vergleichende Anatomie. 1910.

12. Claus, C., Lehrbuch der Zoologie. 3te Aufl. 1885.

13. Cope, E.D., The homologies of the cranial arches of the Reptilia. Transactions of the American Philosoph. Society. 1892. (Citirt n. Gaupp. Morph. Arbeiten. Bd. 4 H. 1. P. 110. 1894.)

14. O'Donogue, A table for use in the identification of birds' skulls. Zoolog. Anzeiger. Bd. 41. No. 10. P. 465. 1913.

15. Dilg, C., Beitr. z. Kenntnis der Morphologie und postembr. Entwicklung des Schädels von Manatus inunguis Natt. Morph. Jahrb. Bd. 39. H. 1. 1909.

16. Ellenberger, W. u. Baum, H., Handb. der vergl. Anatomie der Haustiere. 13te Aufl. 1913.

17. Fawcett, E., On the early stages in the ossification of the pterygoid bone of man. Anat. Anzeiger. Bd. 24. P. 280. 1905.

18. Filatoff, D., Zur Frage über die Anlage des Knorpelschädels bei einigen Wirbeltieren. Anat. Anzeiger. Bd. 29. P. 623. 1906.

19. Fischer, E., Das Primordialcranium von Talpa europea. Ein Beitrag zur Morphologie des Säugetierschädels. Anat. Hefte. 1. Abt. Bd. 17. H. 3–4. P. 467. 1901.

20. ———, Zur Entwickelungsgeschichte des Affenschädels. Zeitschr. f. Morph. u. Anthrop. Bd. 5. H. 3. 1903.

21. Fleischer, Br., Die Entwickelung der Tränenröhrchen bei den Säugetieren. Arch. f. Ophth. Bd. 63. H. 3. 1906.

22. Fuchs, H., Untersuchungen über die Entwickelung der Gehörknöchelchen, des Squamosums des Kiefergelenkes der Säugetiere, nebst einigen vergleichend-anatomischen Betrachtungen über Articulare, Quadratum und Gehörknöchelchen. Arch. f. Anat. 1906. Suppl.

23. ———, Ueber die morphologische Bedeutung des Squamosums am Säugetierschädel. Zeitschr. f. Morph. u. Anthrop. Bd. 10. H. 2. 1907.

24. ———, Untersuchungen über Ontogenie und Phylogenie der Gaumenbildungen bei den Wirbeltieren. 1. Mitteilung: Ueber den Gaumen der Schildkröten und seine Entwickelungsgeschichte. Zeitschr. f. Morph. u. Anthrop. Bd. 10. 1907.

25. ———, 2. Mitteilung: Ueber das Munddach der Rhynchocephalen, Saurier, Schlangen, Krokodile und Säuger etc. Ebenda. Bd. 11. 1908.

26. ———, Ueber einen Rest des Parasphenoids bei einem recenten Säugetiere. Anat. Anzeiger. Bd. 32. P. 584. 1908.

27. Fuchs, H., Ueber Knorpelbildungen in Deckknochen, nebst Untersuchungen und Betrachtungen über Gehörknöchelchen, Kiefer und Kiefergelenk der Wirbeltiere. Arch. f. Anatom. 1909. Suppl.

28. ———, Ueber die Entwicklung einiger Deckknochen (Vomer, Pterygoid, Maxillare) bei Säugetieren und ihr Verhältnis zum Knorpelskelet. Anat. Anzeiger. Ergänzungsh. z. Bd. 34. 23te Versamml. 1909.

29. ———, Schläfengegend am Schädel d. Quadrup. Anat. Anzeiger. Bd. 35. P. 142. 1909.

30. ———, Ueber das Pterygoid, Palatinum und Parasphenoid der Quadrupeden, insbesondere der Reptilien und Säugetiere, nebst einigen Betrachtungen über die Beziehungen zwischen Nerven und Skeletteilen. Anat. Anzeiger. Bd. 36. P. 33. 1910.

31. ———, Ueber die Beziehungen zwischen den Theromorphen Cope's, bezw. Therapsiden Broom's und den Säugetieren, erörtert auf Grund der Schädelverhältnisse (nebst einem weiteren Beitrag zur Frage der Homologie des Kiefergelenkes und der morphologischen Bedeutung des Squamosums.) Zeitschr. f. Morph. u. Anthrop. Bd. 14. H. 2. P. 369. 1911.

32. ———, Ueber das Septomaxillare eines recenten Säugetieres (Dasypus), nebst einigen vergl.-anat. Bemerkungen über das Septomaxillare und Prämaxillare der Amnioten überhaupt. Anat. Anzeiger. Bd. 38. 1911.

33. Fürbringer, Max, Zur Frage der Abstammung der Säugetiere. 2. Teile. Festschr. f. Haeckel. 1904. (Citirt n. Jahresbericht über die Fortschritte der Anatomie und Entwicklungsgeschichte f. 1907.)

34. Gadow, H., Vögel, in Bronns. Klassen und Ordnungen des Thierreiches. 1891.

35. ———, The origin of the mammalia. Zeitschr. f. Morph. u. Anthrop. Bd. 4. 1902.

36. ———, The evolution of the Auditory Ossicles. Anat. Anzeiger. Bd. 19. P. 396. 1901.

37. Gaupp, E., Beitrage zur Morphologie des Schädels. 1. Primordialcranium und Kieferbogen von Rana fusca. Morph. Arbeiten. Bd 2. 1893.

38. ———, Beiträge zur Morphologie des Schädels. 3. Morph. Arbeiten. Bd. 4. H. 1. P. 77. 1894.

39. ———, Ontogenese und Phylogenese des schallleitenden Apparates bei den Wirbeltieren. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgeschichte. Bd. 8. 1889.

40. ———, Das Chondrocranium von Lacerta agilis. Ein Beitrag zum Verständnis des Amniotenschädels. Anat. Hefte. 1. Abt. Bd. 15. H. 3. 1900.

41. ———, Alte Probleme und neuere Arbeiten über den Wirbeltierschädel. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgeschichte. Bd. 10. 1901.

42. ———, Ueber die Ala temporalis des Säugerschädels und die Regio orbitalis einiger anderer Wirbeltierschädel. Anat. Hefte. 1. Abt. Bd. 19. H. 1. 1905.

43. ———, Neue Deutungen auf dem Gebiete der Lehre vom Säugetierschädel. Anat. Anzeiger. Bd. 27. P. 273. 1905.

44. ———, Die Entwickelung des Kopfschädels. Hertwigs Handbuch. Bd. 3. 1905.

45. ———, Ueber allgemeine und spezielle Fragen aus der Lehre vom Kopfskelett der Wirbeltiere. Verhandl. d. anat. Gesellsch. auf der Versammung in Rostock. 1906.

46. ———, Hauptergebnisse der an dem Semon'schen Echidnamaterial vorgenommenen Untersuchung der Schädelentwickelung. Verhandl. d. anat. Gesellsch. auf d. 21. Versamml. in Würzburg. 1907.

47. Gaupp, E., Zur Entwickelungsgeschichte und vergleichenden Morphologie des Schädels v. Echidna aculeata, var. typica. Semons Zool. Forschungsreisen. Bd. 3. (Jenaische Denkschr. Bd. 6.) 1908.

48. ———, Das Lacrimale des Menschen und der Säuger und seine morphologische Bedeutung. Anat. Anzeiger. Bd. 36. No. 20–22. P. 529. 1910.

49. ———, Säugerpterygoid und Echidnapterygoid nebst Bemerkungen über das Säugerpalatinum und den Process. basipterygoideus. 1. Abt. Bd. 42. H. 2. 1910.

50. ———, Die Reichertsche Theorie (Hammer-, Amboss- und Kieferfrage). Arch. . Anat. u. Physiol. Anat. Abt. Suppl. Bd. 1913.

51. Gegenbaur, C., Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere. 1893.

52. ———, Lehrbuch der Anatomie des Menschen. 7te Aufl. P. 235. 1903.

53. Gerhardt, U., Das Kaninchen. 1909.

54. Gregory, W.K., The orders of mammals. Bulletin of the American Museum of Natural History. 1910.

55. Hippel, E.v, Die Missbildungen und angeborenen Fehler des Auges. Gräfe-Sämischs Handb. der gesmmt. Augenh. 2te Aufl. 1900.

56. Huxley, T.H., Zeugnisse für die Stellung des Menschen in der Natur. (aus dem englischen übersetzt von Carus, J.V.). 1863.

57. Jakoby, M., Ein Beitrag zur Kenntnis des menschl. Primordialcranium. Arch. f. microsc. Anat. Bd. 44. 1895.

58. Joseph, G., Ueber die äusseren Seitenwand der Augenhöhle bei den americanischen Affen. Morph. Jahrbuch. Bd. 1. 1875.

59. ———, Ueber die Schläfenlinien und den Scheitelkamm an den Schädeln der Affen. Ebenda. Bd. 2.

60. ———, Ueber die Gestaltung der knöchernen Augenhöhle nach Schwund oder Verlust des Augapfels. Virchow's Arch. Bd. 70. P. 576. 1876.

61. van Kampen, P.N., Die Timpanalgegend des Säugstierschädels. Morph. Jahrb. Bd. 34. 1905.

62. Kölliker, A., Grundriss der Entwickelungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere. 2te Aufl. 1884.

63. Königstein, L., Notizen zur Anatomie und Physiologie der Orbita. Beitrage zur. Augenh. H. 25. P. 1.

64. Kükenthal, W., Ueber die Ursache der Asymmetrie des Walschädels. Anat. Anzeiger. Bd. 33. P. 609. 1908.

65. Leuckart, R., Organologie das Auges. Gräfe-Sämischs Handb. der Augenh. 1ste Aufl. P. 165.

66. Levi, G., Beitrag zum Studium der Entwickelung des knorpeligen Primordialcraniums des Menschen. Arch. f. microsc. Anatomie. Bd. 55. 1900.

67. Lubosch, W., Ueber das Kiefergelenk der Monotremen. Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss. Bd. 21. 1906. (Citirt n. Jahresbericht über die Fortschr. d. Anatomie u. Entwicklungsgesch. f. 1906.)

68. ———, Das Kiefergelenk der Edentaten und Marsupialier. Jen. Denkschr. Bd. 7. 1907. (Citirt n. demselben Jahresbericht f. 1907.)

69. Noorden, W.v., Beitrag zur Anatomie der knorpeligen Schädelbasis menschlicher Embryonen. Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. Jahrg. 1887.

70. Pütter, A., Organologie des Auges. Gräfe-Sämischs Handbuch d. gesammt. Augenh. 3te Aufl. 1912.

71. Sixta, V., Der Monotremen- und Reptilien-Schädel. Eine vergleichend-osteologische Untersuchung. Zeitschr. f. Morph. u. Anthrop. Bd. 2. P. 323. 1900.

72. Strasser, H., Zur Entwicklung und Pneumatisation des Taubenschädels. Anat. Anzeiger. Bd. 27. Ergänzgs-H. P. 194. 1905.

73. Tonkoff, W., Zur Entwickelungsgeschichte des Hühnerschädels. (Vorl. Mitt.) Anat. Anzeiger. Bd. 18. P. 296. 1900.

74. Voit, M., Ueber einige neuere Ergebnisse am Primordialcranium der Säugetiere. Verhandl. d. anat. Gesell. a.d. 23. Verslg. in Giesen. 1909.

75. ———, Das Primordialcranium des Kaninchens unter Berücksichtigung der Deckknochen. Ein Beitrag zur Morph. des Säugetierschädels. Anat. Hefte. 1. Abt. Bd. 38. H. 3. 1909.

76. Weber, Max, Die Säugetiere. 1904.

77. Wiedersheim, R., Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere. 7te Aufl. 1909.

78. Zittel, K.A., Handbuch der Paläontologie. Paläozoologie. Bd. 3. (1890.) und Bd. 4. (1893.)

79. ———. Grundzüge der Paläontologie (Paläozoologie). Vertebrata. 2te Aufl. 1911.

Aus der orthopäd.-chirurg. Klinik der Kaiserl. Universität Kyushū, Japan.
(Direktor: Professor Dr. Masao Sumita.)

Über eine eigenartige Störung des Längenwachstums von Knochen und ihre seltenen Röntgenbilder.

Von

Dr. **Hiroshi Fujiki,**
Assistent der Klinik.

(Hierzu Tafel I–III.)

Gegenwärtig kann man die Krankheiten, die ihre Entstehung der allgemeinen Wachstumsstörung der Knochen verdanken, an den Fingern herzählen, und dank den neuesten Fortschritten der medizinischen Wissenschaften haben unsere Studien über ihre klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde einen gewissen Abschluss erlangt. Nur ihre Aetiologie und Therapie geben noch den Brennpunkt vieler Streitfragen ab. Vor allem ist es die Entdeckung der Röntgenstrahlen (1895), die über das Wesen der Knochenerkrankungen Licht geworfen hat. Seit dieser Entdeckung sucht die Chirurgie, besonders die Knochen- und Gelenkchirurgie die neuen Strahlen zum Kompass bei ihrer Arbeit zu machen, und jetzt besitzt die Chirurgie in ihnen eine der unentbehrlichen Waffen gegen die Knochen- und Gelenkleiden.

Ich äusserte im April 1914 in der japanischen Gesellschaft für Chirurgie und in ihren Berichten, sowie in anderen Schriften meine Ansicht über eine seltene Form von Knochenverhärtung und ihre Röntgenbilder und fügte hinzu, dass ich an den Röhrenknochen der betreffenden Kranken, besonders an der Metaphyse mehrerer gleichlaufender Querlinien gewahr wurde, die der Epiphysenlinie parallel sind und die Querbalken des Knochens darstellen. Diese Querlinien

erscheinen auf dem Negativ der Röntgenphotographie als weisse Linien.

Die Literatur über diese parallelen Querlinien ist noch recht spärlich. Ludloff untersuchte 1903 auf der Garrè'schen Klinik die Kniegelenke von 19 gesunden Individuen mittels Röntgenstrahlen und bestätigte bei Individuen von 2–4 und 80 Jahren des Vorhandensein von parallelen Querbalken am Diaphysenende, die er als physiologisches Gebilde auffasste. Albers-Schönberg fand bei einem 26 järigen Patienten parallele Querbalken an den Händen und Füssen, sowie an kleinen Röhrenknochen und am oberen Ende der Tibia und sagte: „Über die Ätiologie des Falles ist nichts bekannt, Anhaltspunkte für eine hereditäre oder erworbene Lues liegen nicht vor." H. Kuru berichtete im April 1913 in der japanischen Gesellschaft für Chirurgie über einen Fall mit parallelen Querbalken im Röntgenbild eines Kniegelenks. Über die Natur dieser Querbalken vermochte er nichts Bestimmtes zu äussern.

Die angeführten pallelen Querbalken stellen, wie bei meinen Fällen, mehrere parallele Querlinien dar, die am Diaphysenende in derselben Richtung verlaufen wie die Epiphysenlinie.

Auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Sumita lenkte ich meine besondere Aufmerksamkeit auf diese parallelen Querlinien in den Röntgenogrammen, die in unserer Klinik täglich aufgenommen werden, und suchte ihr Wesen festzustellen.

Im Folgenden führe ich 8 unsere Fälle an:

Fall 1, 27 Jahre 8 Monate alter Kaufmann.

Hauptklage: Schmerzen im linken Hüftgelenk beim Gehen.

Hereditäre Verhältnisse: Eltern und 5 Brüder gesund.

Ernährungsweise: Wie gewöhnlich. Nicht wählerisch im Essen und Trinken.

Anamnase: Bis zum 6. Lebensjahre gesund. 7 Jahre alt, machte er die Masern durch, und die Eltern bemerkten dann, dass das Kind mit dem linken Bein hinkte. Aber ob damals Schmerzen bestanden oder nicht, das weiss man nicht.

Das Kind wurde unter der Diagnose Luxatio coxae sinistrae ärztlich behandelt, das Hinken hörte auf, und der Kleine genas.

Im 11. Lebensjahre stellten sich Schmerzen in der linken Hüftgelenkgegend ein, diese verschwanden aber unter Ruhigstellung des Gelenks.

Als 13 jähriger Knabe zog er sich beim Ringen einen Bruch des linken Oberarmknochens zu. Da er aber im Gebrauche des verletzten Gliedes nicht gestört wurde und fürchtete, von den Eltern wegen seines rohen Betragens gescholten zu werden, suchte er keine ärztliche Hilfe auf. Der Bruch heilt von selbst.

Mit dem 15. Lebensjahre traten die Schmerzen im linken Hüftgelenk wieder auf, die zum Hinken führten. Das Hinken machte sich besonders beim Laufen bemerkbar. Ein

berühmter Chirurg stellte die Diagnose auf eine Verrenkung des linken Hüftgelenks, führte jedoch eine Behandlung nicht durch. Massage und warme Umschläge, die der Patient selbst applizierte, brachten die Schmerzen zum Schwinden.

Im Alter von 20 Jahren fiel er von einem Fahrrad auf die linke Seite, wobei er ein Geräusch in der linken Hüfte vernahm; die linke Extremität wurde sofort funktionsunfähig, so dass ihm das Gehen unmöglich wurde. Der Verletzte konsultierte gleich einen Arzt, der einen Bruch des Oberschenkelhalses diagnostiziert. Nach etwa einem halben Jahre heilte die Fraktur, aber das Hinken bestand noch fort.

Im 22. Lebensjahre verspürte der Patient zeitweise Schmerzen im rechten Oberschenkelknochen. Eines Tages, als er sich aufrecht stellen wollte, hatte er plötzlich das Gefühl, als ob der rechte Femur sich um seine eigene Achse drehte, und sank bewustlos zu Boden. Es ereignete sich eine Spontanfraktur des rechten Oberschenkelknochens, die ärztlich behandelt wurde und heilte. In diesem Jahre litt er noch an einem Schanker.

Status praesens: Mittelmässiger Körperbau und Ernährungszustand. Hautfarbe und -Feuchtigkeit normal, Oedem und Exantheme fehlen. Körpergrösse im Verhältnis zum Alter bedeutend klein. Lungen und Herz frei von krankhaften Veränderungen. Im Blut und Harn nichts Abnormes nachzuweisen. Wassermann'sche Reaktion negativ.

Untersuchung der kranken Teile: Das linke Bein ist etwa um 2 cm. kürzer als das rechte. Abduktion stark gestört. Beugung und Streckung frei. Femurkopf im hinteren Teil des Gelenks fühlbar. Die Hüfte ist weder geschwollen noch gerötet, nur die Gegend des Trochanter major druckempfindlich.

Der linke Oberarmknochen bildet an der Grenze zwischen dem oberen und mittleren Drittel eine bedeutende Hervorragung nach vorn aussen; hier konstatiert man beim Betasten, dass der Oberarmknochen stark geknickt aus der Muskulatur hervorgetreten und direkt unter die Haut gelangt ist. Am oberen Fragment ist eine beträchtliche Verdickung zu fühlen. Das untere Fragment nicht verdickt. Die Bewegung des kranken Gliedes ist gar nicht gestört.

Ferner trifft man an ganzen Skelettsystem keine auffallenden Veränderungen, nur dass am unteren Ende der beiden Oberschenkelknochen, besonders in der Epiphysenlinie, eine ziemlich ausgeprägte Verdickung nachzuweisen ist.

Diagnose: Deform geheilte Fraktur des linken Oberarm- und des rechten Oberschenkelknochens, Luxatio coxae sinistrae und Coxa vara im Anschluss an eine Fraktura colli femoris sinistri.

Röntgenbilder:

Linkes Hüftgelenk: Was uns am meisten interessiert, ist der Gelenkkopf. Das obere Femurende legt sich gleichsam in zwei Köpfe geteilt an das Becken an und bildet ober- und unterhalb des oberen Pfannenrandes je einen Höcker. Kopf und Hals sind auf das Zweifache der normalen Grösse verdickt. Der obere Höcker stellt den Trochanter major dar, während der untere dem auf das Zweifache ihrer normalen Grösse verdickten Kopf und Hals entspricht. Die Diaphyse steht vermittelst einer schmalen Brücke, die ungefähr halb so gross ist wie der normale Schenkelhals, mit dem Halsteil in Verbindung.

Der Kopf bleibt noch in der Pfanne, doch ist dieselbe seichter als gewöhnlich, sodass er nur mit der Spitze in ihr steckt, während der übrige Teil aus der Pfanne nach hinten unten heraustritt (Luxation nach hinten). Die halbmondförmige Spitze des Kopfes ist normal beschaffen.

Was in diesem Röntgenbild von besonderem Interesse ist, das ist die Lage des Trochanter major. Das Mittelstück des Oberschenkelbeins steht in schiefer Richtung mit der oben erwähnten verdickten Partie in Verbindung und formt auf diese Weise ein

Knochenstück, das als Halsteil des Femur anzusehen ist. An der Stelle, wo der Halsteil in den grossen Rollhügel übergeht, findet man keine Incisura trochanterica, sondern der vorstehende Stumpf der Diaphyse des Oberschenkelbeins täuscht, indem er in derselben Höhe mit dem Schenkelkopf liegt, den Trochanter major vor. Hieraus ersieht man, dass der Trochanter major infolge der Fraktur aus seiner ursprünglichen Stelle weit in die Höhe gerückt ist und den Höcker darstellt, der, wie oben beschrieben, auf dem eigentlichen Schenkelkopf oberhalb des oberen Pfannenrandes sich an das Becken anlegt. Der Halsteil schliesst mit der Längsachse des Oberschenkelknochens einen nahezu rechten Winkel ein; so kommt eine hochgradige Coxa vara zustande.

Im grössten Teil des Kopfes, sowie im Hals und Trochanter Major sind die Struktur und Form des Knochens ganz undeutlich; im Negativ der Photographie sehen diese Teile auf den ersten Blick wie mattgeschliffenes Glas aus, und die Ränder sind höckerig und sehr unregelmässig. Der grösste Teil des wie mattgeschliffenes Glas aussehenden verdickten Halses lässt sich deutlich von den übrigen Teilen abgrenzen und bildet eine betrechtliche Hervorragung, welche wohl als Kallus mit reichlicher Kalkablagerung anzusehen ist. Im Darm- und Sitzbein vermisst man die Knochenbalken gänzlich, hier findet man alles wie in mattgeschliffenes Glas verwandelt, die Ränder sind höckerig, die veränderte Knochensubstanzt nimmt sich wie ein Haufen von weissen Wolken aus. Der aufsteigende Schambeinast weist verhältnissmässig auf.

Das Röntgenbild des rechten Oberschenkelbeins mit der oben geschilderten Spontanfraktur: An der Bruchstelle hat sich ein üppiger Kallus gebildet. Das obere Fragment ist nach unten aussen disloziert, und man kann seine scharfe Spitze nicht zu Gesicht bekommen. Das untere Fragment ist von der Kallusmasse verdeckt nnd entzieht sich dem Blick, aber man kann sich wohl denken, dass es eine Dislokation nach oben innen erfahren hat. Der Kallusteil sieht entsprechend dem Röntgenbild des Hüftgelenks wie in mattgeschliffenes Glas verwandelt aus und ist stark aufgetrieben. Die Diaphyse ist an der Bruchstelle stark gekrümmt und nimmt annäherend die S-Form an. Das obere Bruchstück ist normal gross, das untere aber affallend verdickt, und die Verkickung nimmt nach dem Kniegelenk hin immer mehr zu. In diesem Röntgenogramm vermisst man wie in oben erwähnten Röntgenogramm des Hüftgelenks jede Knochenstruktur, nur dass das obere Fragment die feine Markhöhle als dünnen Schatten noch erkennen lässt, während das untere trüb und glanzlos ist wie mattgeschliffenes Glas, und die Ränder mit vielen Höckern an einen Haufen weisser Wolken erinnern.

Das Röntgenbild der Frakturstelle des linken Oberarmknochens: Die Frakturstelle des oberarms ist, wie oben in der Krankengeschichte angegeben, ohne jeden ärztlichen Eingriff von selbst geheilt. Im Röntgenbilde liege der Oberarmkopf in der Pfanne, das Mittelstück bildet einen stumpfen Winkel von etwa 130°, und seine Spitze sieht nach aussen. Das obere und untere Fragment stehen in einem Winkel mit einander in Verbindung. Das nach aussen unten gerichtete obere Fragment ist am oberen und unteren Ende gleich dick. Das untere Fragment ist gerade. Das ganze obere Fragment und der äussere Rand des unteren Fagmentes, sowie die Pfanne geben den vorstehend beschriebenen trüben Schein von sich, wie mattes Glass, und die Ränder sind ganz unregelmässig. Ein grosser Teil des unteren Fragmentes und die Processus coronarius et caracoideus scapulae sin relativ gesund und liefern ein Röntgenbild, das dem eines gesunden Knochen ähnlich ist.

Die Hauptpunkte der Röntgenbilder der Bruchstellen fasse ich zusammen, wie folgt:

1. Übermässige Kallusbildung. Die neugebildete Knochenmasse muss entweder, ohne jede Resorption zu erfahren, zurückgeblieben, oder die Resorption muss in sehr geringem Grad erfolgt sein.

2. An dem Oberarm- und Oberschenkelbein, wo sonst nach einem Knochenbruch nicht selten Pseudarthrose zurückbleibt, ist eine sehr feste knöcherne Vereinigung der Bruchstücke mit Leichtigkeit zustande gekommen, trotzdem eine Dislokation vorlag.

3. Das Röntgenbild dieses Kallus luxurians ist im Gegensatz zu dem eines gewöhnlichen Kallus trüb und glanzlos wie mattgeschliffenes Glas, vielleicht infolge übermässiger Kalkablagerung.

4. Das matte Aussehen der benachbarten Knochen. Dies ist auch wohl der übermässigen Kalkablagerung zuzuschreiben.

5. Höckerige Knochenflächen, wahrscheinlich infolge von Wucherung und Verdickung der Knochensubstanz.

6. Die anderen Bruchstellen entzogen sich zwar der Betrachtung mit unbewaffnetem Auge; aber man kann aus ihren Röntgenphotographien daraus schliessen, dass sie denselben Befund bieten müssen, wie der resezierte Schenkelhals.

Somit hat die Röntgenographie immer mehr interessante Befunde zu Tage gefördert, sodass ich mich veranlasst sah, meine röntgenologischen Untersuchungen auf das ganze Skelettsystem auszudehnen, um das Wesen dieser Befunde klar zu legen. So habe ich Abnormitäten am Skelettsystem und mehrere ausgeprägte parallele Querlinien an Knochenenden gefunden.

Röntenbilder.

A. Schädel.

An dem Schädelgewölbe und an der Schädelbasis ist die normal gestaltete Rindenschicht der Knochen durchzusehen, diese sind aber dicker als im normalen Zustande, besonders das Hinterhaupt- und Stirnbein, welche auf das Doppelte oder darüber verdickt sind, wodurch die Ränder, d.h. die Aussenflächen der Knochen eine sehr unregelmässige Gestalt annehmen. An der Schädelbasis ragen die Processus clinoidei postici stark hervor; infolge dessen erscheint der Türkensattel bedeutend ausgehöhlt, und die Sattellehne sehr steil. Sattelwinkel 140° (normal 155°). Hieraus ergibt sich ohne allen Zweifel, dass die Schädelbasis in der Entwickelung gestört ist.

Die Halswirbel, welche ebenfalls verdickt sind, gestatten keinen Einblick in den Knochenbau. Die Hirnschale und die Halswirbel sehen wie mattgeschliffenes Glas aus. Ober- und Unterkieferbein und Gesichtschädel wenig verändert.

B. Rechtes Kniegelenk. (Fig. XII.)

Das untere Ende des Femur und das obere Ende der Tibia und Fibula sind in der ganzen Länge verdickt, die Ränder höckerig und matt wie am Kallus des linken Hüftgelenks. In der Ossifikationszone erhebliche Verdickung. Am Oberschenkelbein ist die Knochenstruktur ganz undeutlich, das Gelenkende in geringem Grad verändert. An der Stelle, wo das Endstück der Tibia in das Mittelstück übergeht, ist auf der eigentlichen Rindenschicht noch eine Schicht verdickter Knochensubstanz bemerkbar. Die matt glänzenden Partien des Oberschenkelbeins und der Tibia und Fibula weisen am Ende des Mittelstücks noch mehrere parallele Querlinien auf, die alle beinahe dieselbe Breite haben und fast gleich weit voneinander entfernt sind. Die Epiphysenlinie ist hier undeutlich.

C. Linkes Kniegelenk. (Fig. XI.)

Fast derselbe Befund wie am rechten. Mehrere parallele Querlinien am Diaphysenende der Tibia und Fibula.

D. Linker Fuss. (Fig. XXI und XXIX.)

Der grösste Teil der Fussknochen und das untere Ende der Tibia und Fibula trüb und glanzlos, nur an der Spitze des Malleolus externus fibulae und am Os cuneiforme secundum sind Knochenbalken erkenntlich, während der mittlere Teil wie ein Zellkern gleichmässig matt erscheint. Die Metatarsalknochen sind an beiden Enden matt wie ein Zellkern. Ferner ist der 1. Metatarsalknochen am proximalen, der 2.–5. Metatarsalknochen am distalen Ende der Diaphyse matt, an den übrigen Teilen aber wenig verändert, sodass man die Knochenstruktur hier noch erkennen kann. Wenn man die matt aussehenden Teil der Metatarsalknochen näher besichtigt, so kann man darin Dutzende von dicht nebeneinander laufenden Querlinien erkennen. Die relativ wenig veränderten Zehenknochen zeigen keine Querlinien.

E. Ellbogengelenk. (Fig. II und XV.)

Das Röntgenbild dieses Gelenkes ist beiderseits fast dasselbe und deckt sich bis auf die matten Teile im Kopf entsprechend der Epiphysenlinie, im Hals und angrenzenden Teil des Radius mit dem eines Gesunden. Ein erbsengrosser weisser Kern im Condylus externus des Humerus. Am unteren Ende des Humerus mehrere parallele Bogenlinien mit der Konvexität nach unten.

F. Fingerknochen. (Fig. I, IV, XXVIII und XXX.)

Das Röntgenbild der Phalangen ist beiderseits dasselbe und ähnelt im allgemeinen dem der Metatarsal- und Zehenknochen. Das erstere aber ist weit schöner, als das letztere. Im Zentrum aller Handwurzelknochen eine weisse kernartige masse. Matte Partien am proximalen Ende des 1. und am distalen des 2.–5. Metakarpalknochens, die bis an die Mitte der Diaphyse reichen. In den übrigen Teilen normaler Knochenbau. Die matten Teile erweisen sich genauerer Betrachtung als eine Reihe von Dutzenden paralleler Querlinien, welche alle gleich an Breite und gleichweit von einander abstehend, kammartig den Knochenstamm durchziehen. An den proximalen Enden der Fingerknochen ebenfalls eine dichte, kammartige Reihe von gleichlaufenden Querlinien, die sich bis auf die Mitte der Diaphyse erstrecken. Dieser Befund ist am 1. Fingerknochen am deutlichsten, an dem 2. und 3. aber weniger deutlich ausgeprägt.

Das Röntgenbild der unteren Rippen und der Lendenwirbel bietet nichts Abnormes.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Untersuchung des ganzen Skelettes:

1. Das matte Aussehen der Knochensubstanz ist zwar überall anzutreffen, aber seine Intensität wechselt nach den Körpergegenden, was wohl einen Masstab zur Ermessung der Intensität des Krankheitsprozesses abgibt.

2. Das matte Aussehen ist in der Ossikationszone besonders ausgesprochen.

3. Die Markhöhle ist je nach der Intensität der Veränderung der Knochensubstanz entweder von der matten Partie gänzlich verdeckt oder noch mehr oder weniger deutlich erkennbar. Die Rinde ist etwas verdickt.

4. An den Diaphysenenden der Röhrenknochen mehrere parallele Querlinien deutlich erkennbar.

Am 14. Oktober 1913 wurde der Halsteil des linken Oberschenkelbeins von Prof. Dr. Sumita reseziert. Vollkommen aseptischer Verlauf und glatte Heilung. Der resezierte Hals wurde im April vorigen Jahres in der japanischen Gesellschaft für Chirurgie demonstriert. Das Präparat bot eine in der Literatur noch nicht beschriebene eigentümliche, in ihrem Wesen unklare Verhärtung der Knochen-

substanz dar, die damals von dem Vortragenden als eine der Rachitis nahestehende Erkrankung aufgefasst wurde.

	Patient, 27 Jahre 8 Monate alt.	Ein Gesunder, 27 Jahre 10 Monate alt.
Körpergrösse	149,0 cm.	157,0 cm.
Körpergewicht	42,0 Kilogramm.	57,0 Kilogramm.
Länge des Oberarms	29,0 cm.	33,0 cm.
Länge des Vorderarms	25,0 cm.	25,5 cm.
Länge des Oberschenkels ...	27,0 cm.	29,0 cm.
Länge des Unterschenkels ...	27,0 cm.	29,0 cm.
Kopfumfang	56,0 cm.	57,0 cm.
Brustumfang	78,0 cm.	92,0 cm.

Fall 2, 9 Jahre 6 Monate altes Mädchen.

Als die Schulkinder in der Schule körperlich untersucht wurden, fiel das Mädchen durch ihre geringe Körpergrösse und ihren schlechten Ernährungszustand auf. Man vermutete, dass das Kind irgend eine konstitutionelle Krankheit haben könnte. So untersuchte ich auf Befehl von Prof. Sumita ihre Kniegelenke mittels Röntgenstrahlen und fand hier deutliche parallele Querlinien. Dann stellte ich meine röntgenologischen Untersuchungen auch an den Endstücken anderer Knochen an.

Hereditäre Verhältnisse: Eltern und drei Brüder gesund.

Anamnese: Die Kleine ist bis jetzt nie ernstlich krank gewesen. Reife, Geburt und Gang normal.

Status praesens: Sehr schwächlicher Körperbau. Fettpolster und Muskulatur schlecht entwickelt. Körper im Verhältnis zum Alter auffallend klein. Haut anämisch, aber mit normaler Feuchtigkeit. Knochengerüst ohne Verbiegung oder sonstige Deformitäten. Am Kniegelenk ist eine geringe Verdickung der Epiphysenende zu fühlen. Geistige Entwickelung normal. Im Harn nichts Abnormes. Innere Organe frei.

Ernährungsweise: Abneigung gegen Gemüse. Lieblingsspeisen sind Fisch und Bohnenquark.

Röntgenbilder.

A. Kniegelenk. (Fig. XIV und XXVII.)

Die den ganzen Querdurchmesser das Knochens einnehmende Epiphysenlinie des Femur, der Tibia und Fibula ist beiderseits in demselben Masse entwickelt und weist weder Zunahme noch Schwund auf. Auf beiden sind an jedem Knochen an der Stelle des Überganges der Verknöcherungszone in die Diaphyse regelmässig mehrere weisse gleichlaufende Querlinien anzutreffen. Dieselben verlaufen in der Nähe der Epiphysenlinie so dicht nebeneinander, dass sie zu einer einzigen dicken weissen Linie verschmolzen sind; in einiger Entfernung von der Epiphysenlinie hingegen sind sie bis an den Höcker im mittleren Teil der Epiphysenlinie des Femur und die Grube in der Epiphysenlinie der Tibia als einzelne gleichförmige weisse Wellenlinien deutlich zu erkennen. Die an jedem Knochen sichtbaren weissen Parallellinien sind beiderseits an der Zahl fast gleich; sie werden nach dem mittleren Teil des Knochens zu immer undeutlicher und sind von ungleicher Länge und von ungleichem Abstand voneinander. Die Linien sind an der Metaphyse am deutlichsten ausgeprägt und bieten den schönsten Anblick dar, indem sie hier alle gleich an Beschaffenheit und gleich weit voneinander entfernt die ganze Dicke des Knochens der Quere nach durchsetzen.

B. Schädelknochen.

Stirn- und Hinterhauptbein deutlich verdickt, andere Knochen aber nicht. Diploe nur im Stirnbein verdickt, in den übrigen Knochen dünn. Die Entwickelung der Schädelbasis nähert sich im Vergleich mit Fall 1 mehr der normalen. Die oberen und unteren Weisheitszähne liegen doch in den Alveolen verborgen und behalten ihren ursprünglichen Typus bei.

C. Schulter- und Ellbogengelenk.

Die Epiphysenlinie am oberen Ende des Oberarmknochens deutlich sichtbar, aber ohne nennenswerte Veränderungen und ohne weisse Parallellinien.

In der Ellebogengegend mehrere weisse Parallellinien am unteren Diaphysenende des Humerus, und mehrere weisse Parallellinien von ungleicher Länge an der Stelle des Übergangs in das Mittelstrück. Die Epiphysenlinie des Radiusköpfchens ist schon da aber im oberen Teil des Radius und der Ulna sind die weissen Parallellinien nur in Spuren vorhanden. Beide Ellbogengelenke bieten fast dasselbe Bild dar. (Fig. X.)

D. Handgelenke und Phalangen. (Fig. III und XXV.)

Beiderseits mit fast demselben Befund. Im Bilde sind 7 von den Handwurzelknochen erkennbar. Der Ossifikationskern des Radius ist fast ebenso breit wie die Epiphyse, während der der Ulna nur halb so breit ist. Am untern Ende des Radius ausser deutlich sichtbaren weissen Parallellinien noch mehrere, welche nach der Diaphyse zu immer mehr an Deutlichkeit einbüssen.

E. Fussgelenk und Zehenknochen rechts. (Fig. IX.)

Mehrere weisse Parallellinien am unteren Ende der Tibia, sonst nichts Besonderes.

Becken und Hüftgelenk, sowie Thorax gleichfalls ohne nennenswerte Veränderungen.

Patientin, 9 Jahre 6 Monate alt.		Gesundes Mädchen von demselben Alter.
Körpergrösse	103,0 cm.	118,0 cm.
Körpergewicht	15,0 Kilogramm.	16,9 Kilogramm.
Brustumfang	48,0 cm.	57,5 cm.

Bei Fall 2 hat der kleine Wuchs und der schlechte Ernährungszustand zufällig uns veranlasst, das Mädchen mit Röntgenstrahlen auf eine Abnormität im Bau des Knochengerüstes zu untersuchen, und die Untersuchung ergab das Vorhandensein von parallelen Querlinien am Diaphysenende. Dieselben legten uns nun den Gedanken nahe, dass sie mit irgend einer konstitutionellen Erkrankung in Zusammenhang stehen könnten. So unterzogen wir auch unsere poliklinischen Patienten, welche einer konstitutionelle Erkrankung verdächtig schienen, einer röntgenologischen Untersuchung. Bei diesen Patienten wurde zuerst das Kniegelenk auf parallele Querbalken untersucht, und wenn die Untersuchung positiv ausfiel, so kamen regelmässig auch die Endstücke ander Knochen an die Reihe.

Hier lasse ich 6 weitere Fälle folgen:

Fall 3, 8 Jahre 4 Monate altes Mädchen.

Hauptklage: Deformität des Thorax und Schwäche der unteren Extremitäten beim Gehen.

Hereditäre Verhältnisse: Vater starb an Phthisis pulmonum. Mutter noch gesund. 3 Brüder, von denen der eine an Meningitis acuta, die anderen an unbekannten Krankheiten zugrunde gingen.

Anamnese: Masern im 4. Lebensjahre durchgemacht. Im 5. Lebensjahre litt sie an einer Magendarmkrankheit, wonach sie ein Jahr lang ausschliesslich von Milch und Brei leben musste. Sie enthält sich das grünen Gemüses und nimmt Fisch und Bohnenquark zu sich.

Im Januar 1914 Schmerzen an beiden Kniegelenken und allmählich zunehmende Gehstörung. Die Deformität des Thorax, von der man nicht weiss, wenn sie eigentlich begonnen hatte, verschlechterte sich nach und nach.

Status Praesens: Aeusserst magerer, schlecht gebauter Körper mit Hühnerbrust und falschem Rosenkranz. Lange Röhrenknochen nicht verbogen, aber die Verdickung an den Epiphysen ziemlich ausgesprochen.

Kyphose des 1.-3. Brustwirbels. Lordose der Lendenwirbelsäule verschwunden. Obere Brustwirbel empfindlich beim Beklopfen. Patellarsehnenreflex beiderseits stark gesteigert. Fussklonus vorhanden. In der Fossa iliaca ist beiderseits keim Abszess nachweisbar. Am Herzen nichts abnormes. Im oberen Teil der beiden Lungen kurzer Perkussionton, sonstige innere Organe frei. Geistige Entwickelung normal.

Diagnose: Karies der oberen Brustwirbel.

Röntgenbilder.

A. Kniegelenk. (Fig. XXIII und XXIV.)

Die 3 Epiphysenlinien an den Gelenkenden beiderseits von derselben Beschaffenheit. Nur die Epiphysenlinie des Femur etwas verschwommen und verdickt, aber regelmässig und gleichartig wie die übrigen Epiphysenlinien. Die Ossifikationszone stellt einen weissen Gürtel dar. Wegen der Verdickung der Epiphysenlinie erscheint das Diaphysenende keulenförmig aufgetrieben. An der Stelle, wo dieser Teil in das Mittelstück übergeht, d.h, an der Metaphyse, erblickt man mehrere parallele Querlinien, welche genau so beschaffen wie bei Fall 2, in derselben Richtung verlaufen wie die Epiphysenlinie, und von denen jede mit der nächsten einen bestimmten Abstand inne halten, um gegen die Diaphyse hin sukzessive an Zahl abzunehmen und endlich gänglich zu verschwinden.

B. Rechtes Ellbogengelenk. (Fig. XVIII.)

Der Condylus internus und externus des Oberarmknochens grenzen mit der Epiphysenlinie an das untere Humerusende. Ossifikationskern des Capitalum radii noch nicht da. Am unteren Ende des Humerus und am oberen des Radius sind weisse Parallellinien, wenn auch nicht so deutlich, wie oben beschrieben, so doch in mehreren Exemplaren erkennbar.

C. Handgelenk und Phalangen rechts. (Fig. VII.)

Im Bilde erscheinen 7 Handwurzelknochen. Am untere Ende der Ulna fehlt der Ossifikationskern, am untern Ende des Radius ist indes die Epiphysenlinie deutlich ausgesprochen, und hier trifft man an der Stelle des Übergangs in das Mittelstück mehrere weisse Parallellinien.

D. Fussgelenk und Metatarsalknochen rechts. (Fig. VI.)

Einige weisse Parallellinien am unteren Ende der Tibia. Sonst nichts Bemerkenswertes.

	Patientin, 8 Jahre 4 Monate altes Mädchen.	Ein gesundes Mädchen, 8 Jahre 3 Monate alt.
Körpergrösse	102,0 cm.	111,0 cm.
Körpergewicht	13,7 Kilogramm.	19,8 Kilogram.
Brustumfang	49,5 cm.	56,0 cm.

Fall 4, 4 Jahre 9 Monate alter Knabe.

Hauptklage: Schwäche des ganzen Knochengerüstes und Gehstörung (häufiges Hinfallen beim Gehen).

Hereditäre Verhältnisse: Vater gesund. Mutter starb im Wochenbett. Ohne Geschwister.

Das Kind kam im 7. Schwangerschaftsmonate zur Welt, blieb doch gesund, bis es im vorletzten und letzten Jahre je 2 Mal einen epileptischen Anfall hatte. Neigung zur Diarrhoe.

Viele Arzte, die zu Rate gezogen wurden, erklärten einstimmig, dass das Skelett des Kindes schwach gebaut sei, sodass die Angehörigen schliesslich für nötig erachteten, bei uns Hilfe zu suchen.

Status praesens: Hühnerbrust geringen Grades. O-Bein. Grosse Fontanelle vollkommen geschlossen. An den übrige Teilen des Knochengerüstes nichts Besonderes. Etwas anämisch. Patellarreflex leicht gesteigert. Lungen und Herz frei. Leber und Milz nicht angeschwollen. Im Harn weder Eiweiss noch Zucker nachweisbar.

Ernährungsweise: Wegen des frühen Todes des Mutter als Wöchnerin musste das Kind nach der Geburt 13 Monate lang von einer Amme gesäugt werden, und bis zum 4. Lebensjahre bekam es Ammen- und Kuhmilch. Mit dem 5. Lebensjahre lebte es von gewöhnlichen Speisen, aber wegen der Neigung zum Magen- und Darmkatarrh wurden ihm hauptsächlich flüssige Speisen und Kuhmilch verabreicht.

Diagnose: Little'sche Krankheit.

Röntgenbilder.

A. Kniegelenk. (Fig. XIX.)

Beide Kniegelenke mit demselben Befund. Die Epiphysenlinie des Oberschenkelbeins als ein etwas breiter undeutlicher dunkler Streifen durchzusehen, aber frei von syghilitischen oder rhachitischen Veränderungen. Die Epiphysenlinie im inneren Drittel undeutlich, sonst normal. Femur und Tibia am Diaphysenende aufgetrieben. Im Capitulum fibulae bereits ein bohnengrosser Ossifikationskern vorhanden. Am Diaphysenende des Femur, der Tibia und Fibula befinden sich unweit der Epiphysenlinie mehrere Exemplare von weissen Parallellinien, welche nur etwas feiner sind, sonst aber in allen Punkten mit denen in den anderen Bildern übereinstimmen.

B. Rechtes Schulter-, Hüft- und Handgelenk.

Nichts Besonderes. Hier vermisst man weisse Parallellinien.

C. Rechtes Ellbogen- und Fussgelenk.

Am unteren Ende des Humerus und der Tibia mehrere etwas unregelmässige weisse parallellinien, sonst nichts Abnormes.

Patient, 4 Jahre 9 Monate alt.		4 Jahre altes Kind.	5 Jahre altes Kind.
Körpergrösse...	90,1 cm.	91,7 cm.	97,4 cm.
Körpergewicht	12,3 Kilogr.	13,7 Kilogr.	15,2 Kilogr.
Brustumfang	48,5 cm.	49,5 cm.	50,5 cm.
Kopfumfang	48,0 cm.	48,9 cm.	49,3 cm.

Diese Zahlen sind die mittleren Zahlen, die in der paediatrischen Klinik unserer Fakultät statistisch ermittelt worden sind.

Fall 5, 8 Jahre 3 Monate alter Knabe.

Hauptklage: Deformität der Wirbelsäule und Schwäche der unteren Extremitäten.

Hereditäre Verhältnisse: Eltern und 5 Brüder gesund.

Anamnese: Pneumonie im 2. Lebensjahre und seitdem mehrmalige Erkältung und Neigung zum Durchfall, die eine lange Zeit fortgesetze Behandlung in der Kinderstation erheischte.

Ernährungsweise: Im 1. Lebensmonate Ernährung mit Muttermilch, dann mit Kuh- und kondensierter Milch und im 4. oder 5. Lebensjahre mit gewöhnlichen Speisen. Da das Kind aber zu Magen- und Darmkatarrh neigte, wurden ihm hauptsächlich flüssige Speisen und nur wenig Gemüse verabreicht. Zu letzterem hat das Kind seit dem vorigen Jahre besondere Neigung. Im März letzten Jahres wurde bei dem Knaben ein Buckel im oberen Abschnitt der Brustwirbelsäule von einem Kinderarzt entdeckt, und er wurde unserer Klinik überwiesen.

Status praesens: Bei mittelmässigem Körperbau schlecht genährt und anämisch. Hühnerbrust geringen Grades, aber kein Rosenkranz. Unbedeutende Verdickung der Epiphysenenden der Kniegelenke und O-Bein, sonst keine Deformitäten an den Gliedern. Winklige Kyphose der oberen Brustwirbel und verstärkte Lordose der Lendenwirbel. Wirbelsäule nicht schmerzhaft beim Beklopfen. Patellarsehnenreflex bedeutend gesteigert, mit Fussklonus. Kein Abszess in der Darmbeingrube. Innere Organe ohne nennenswerte Veränderungen. Geistige Fähigkeiten normal.

Diagnose: Karies der Brustwirbel.

Röntgenbilder.

A. Kniegelenk. (Fig. XIII und XXVI.)

Die Epiphysenlinie ist an dem Femur und der Tibia vollkommen entwickelt und durchsetzt die ganze Dicke der Knochen in querer Richtung, an der Fibula aber erreicht sie noch nicht die ganze Dicke des Knochens. Keine Unregelmässigkeit in der Entwickelung der Epiphysenlinien, nur fällt der weisse Glanz der Ossifikationszone auf. Die keulenförmige Verdickung am Diaphysenende in diesem Bilde nicht deutlich. Weisse Parallellinien an der Metaphyse des Femur und der Tibia in grosser Anzahl, am oberen Ende der rechten Fibula aber nur in einigen Exemplaren.

B. Linker Fuss. (Fig. XVI.)

Einige Reihen von weissen Parallellinien am unteren Diaphysenende der Tibia und Fibula, sonst nichts. An den Epiphysen auch nichts.

C. Ellbogen- und Handgelenk.

Keine auffallenden Veränderungen. Keine Spur von weissen Parallellinien.

Patient, 8 Jahre 3 Monate alt.		Ein gesunder Knabe von demselben Alter.
Körpergrösse	119,0 cm.	117,0 cm.
Körpergewicht	19.5 Kilogramm.	21,5 Kilogramm.
Brustumfang	58,0 cm.	59,0 cm.
Kopfumfang	52,0 cm.	32,0 cm.

Fall 6, 2 Jahre 1 Monat altes Mädchen.

Schlecht genährt und entwickelt. Karies der Brustwirbel. Die Untersuchung des Kniegelenks mit Röntgenstrahlen ergab mehrere weisse Parallellinien. Keine Deformitäten an den Röhrenknochen. Gleich nach der Untersuchung verliess das Kind unsere Klinik und kam nicht wieder, trotzdem wir es noch einmal in dieselbe bestellten.

Röntgenbild des Kniegelenks. (Fig. VIII.)

Beiderseits fast derselbe Befund. Femur und Tibia mit einer keulenartigen Verdickung in der Epiphysenlinie, diese aber regelmässig, und an der Rindenschicht nichts Abnormes. An der Metaphyse des Oberschenkelbeins und der Tibia mehrere parallele Querlinien von

derselben Beschaffenheit wie die oben erwähnten weisse Parallellinien. An der Fibula fehlen diesen Linien.

	Patientin, 2 Jahre 1 Monat alt.	2 Jahre altes Kind.
Körpergrösse	73,0 cm.	78,0 cm.
Körpergewicht	8,6 Kilogramm.	9,9 Kilogramm.

Durchschnitteszahlen, ermittelt in der Kinder-Klinik unserer Fakultät.

Fall 7, 4 Jahre 1 Monat alter Knabe.

Hauptklage: Schmerzen an der rechten oberen Extremität und an beiden Beinen.

Anamnese: Am 3. Lebenstag eine Hasenschartenoperation, sonst nichts.

Ernährungsweise: Das Kind verlor eine Woche nach der Geburt die Mutter und wurde mit Ammen- oder Kuhmilch genährt.

Status praesens: Mittelmässig gebaut und genährt, aber hochgradig anämisch. An den Gelenken der oberen und unteren Extremitäten nichts Abnormes. Gesteigerter Patellarsehnenreflex. Schmerzen am rechten Knie- und Ellbogengelenk und an beiden Hüftgelenken.

Diagnose: Karies der oberen Lendenwirbel.

Röntgenbild des Kniegelenks. (Fig. V.)

Das Gelenkende des Femur und der Tibia bietet nichts Abnormes in der Epiphysenlinie. Ziemlich ausgesprochen ist die keulenartige Verdickung des Diaphysenendes. Fibula noch ohne Ossifikationskern. An der Metaphyse des Femur und der Tibia mehrere weisse Parallellinien, die feiner sind als bei den oben angeführten Fällen. Die Parallellinien verlaufen desto dichter aneinander, je näher sie der Epiphysenlinie gelegen sind, sodass sie sich schliesslich nicht mehr als einzelne Linien voneinander sondern lassen. Je weiter sie sich aber von der Epiphysenlinie entfernen, desto deutlicher erscheinen sie als einzelne Linien. An der Fibula keine deutlich sichtbaren Parallellinien. An den Fibula keine deutlich sichtbaren Parallellinien. An den Knochenenden und im Gelenk nichts Abnormes.

Am Ellbogengelenk und Hüftgelenk mit Becken nichts Besonders.

	Patient, 4 Jahre 1 Monat alt.	4 Jahre altes Kind.
Körpergrösse	83,0 cm.	91,0 cm.
Körpergewicht	10,1 Kilogramm.	13,7 Kilogramm.
Brustumfang	48,2 cm.	49,5 cm.
Kopfumfang	48,0 cm.	48,9 cm.

Mittlere Zahlen aus den Statistiken der Kinderklinik unserer Fakultät.

Fall 8, 8 Jahre 1 Monat altes Mädchen.

Hauptklage: Schmerzen und Schwellung des linken Kniegelenks.

Hereditäre Verhältnisse: Eltern und 3 Brüder gesund.

Anamnese: Diphtherie im 3., Masern im 4. Lebensjahre, sonst nicht ernstlich erkrankt. Mit dem 13. oder 14. Lebensmonate fing das Kind an zu gehen. Im Oktober 1913 bekam das Mädchen einen Stoss auf das linke Kniegelenk. Es traten dann an der verletzten Stelle Schmerzen und Schwellung auf. Diese Symptome besserten sich allmählich, und die Kranke genas. Im November 1914 schwoll das Kniegelenk wieder schmerzhaft an, nachdem das Kind über 2 japanische Meilen zu Fuse gegangen war, und die

Patientin fieberte. Das Leiden besserte sich durch ärztliche Behandlung ein wenig, es blieben Funktionsstörungen zurück.

Ernährungsweise: Bis zum 4. Lebensjahre von der Mutter selbst genährt, ging das Kind dann zu gewöhnlichen Speisen über. Abneigung gegen Gemüse und Vorliebe für Fleisch und besonders für frischen Fisch.

Status praesens: Bei mittelmässigem Körperbau schlecht genährt und etwas anämisch. Mit Hühnerbrust geringen Grades, aber ohne Rosenkranz. Weder Verdickung an den Epiphysenenden noch Deformitäten an den Knochen. Intelligenz normal.

Linkes Kniegelenk gleichmässig angeschwollen, fluktuierend, leicht gebeugt. Druckschmerz auf beiden Seiten des Gelenkes. K-Bein. Die Kontur der Patella verschwunden. Erhebliche Beeinträchtigung der Bewegungsfähigkeit des kranken Beins mit auffallender Atrophie der Muskulatur. Innere Organe frei, Harn ohne Eiweiss und Zucker.

Diagnose: Gonitis tuberculosa sinistra.

Röntgenbilder.

A. Linkes Kniegelenk. (Fig. XVII.)

Das Gelenk wurde von der Seite aus aufgenommen. Epiphysenlinien nicht verdickt, Rinde normal. Die Epiphysenlinie des unteren Endes des Femur und des oberen Endes der Tibia und Fibula vollkommen entwickelt. Schwacher Schatten an der Metaphyse des Femur in der Epiphylinie. Diese auch etwas unregelmässig, vielleicht infolge tuberculösen Krankheitsprozesses. Am unteren Diaphysenende des Femur und am oberen der Tibia mehrere Querbalken, parallel der Epiphyselinie.

B. Rechtes Kniegelenk. (Fig. XX.)

Zum Vergleich mit der kranken Seite aufgenommen. Epiphyse normal entwickelt, Rinde frei von jeder Veränderung. Verdickung der Epiphysenlinie noch nicht deutlich ausgeprägt. An der Metaphyse des unteren Endes des Femur und des oberen Endes der Tibia und Fibula mehrere parallele Querlinien von derselben Beschaffenheit wie bei den vorhergehenden Fällen.

C. Rechtes Handgelenk. (Fig. XXII.)

In der Handwurzel der Schatten von 7 Knochen. Der Radius weist eine vollkommene Epiphysenlinie auf, die Ulna aber nicht. Rinde und Epiphysenlinie normal. Am unteren Diaphysenende des Radius mehrere Parallellinien.

Patientin, 8 Jahre 1 Monat alt.		8 Jahre altes Kind.
Körpergrösse	111,0 cm.	112,0 cm.
Körpergewicht	16,0 Kilogramm.	18,7 Kilogramm.
Kopfumfang	49,0 cm.	50,2 cm.
Brustumfang	52,0 cm.	54,0 cm.

Durchschnittszahlen nach den Statistiken der Kinder-Klinik unserer Fakultät.

Gedrängte Wiederholung der Hauptpunkte.

I. Symptomatologie.

Fasse ich die obigen 8 Fälle in's Auge, so bieten sie, wie anderweitige Krankheiten mit Entwickelungsstörung der Knochen,

ausser den Veränderungen am Skelettsystem Symptome allgemeiner Natur auf. Allen Fällen gemeinsam sind folgende Punkte:

I. Bevorzugung des Kindesalters.

II. Kleiner Wuchs und geringes Körpergewicht im Verhältnis zum Alter.

III. Schlechter Körperbau, schlechte Ernährung und schlechte Entwicklung der Muskulatur und Anämie.

IV. Normale geistige Entwickelung.

V. Unbedeutende Verdickung der Knochenenden.

Ferner kommen folgende Abnormitäten einigen resp. einem einzigen der Fälle zu:

Hühnerbrust, falscher Rosenkranz (Rachitis?), Schwäche der unteren Extremitäten, O-Bein, Neigung zum Durchfall.

Im Jahre 1913 demonstrierte Kuru einen Fall mit einer eigentümlichen Störung des Längenwachstums von Knochen und mit parallelen Querlinien am Diaphysenende des Femur und der Tibia im Röntgenbild. Dieser Fall bot X-Bein, Coxa vara (Rachitis?) und Entwickelungsstörung der oberen Extremitäten dar.

Als subjektives Symptom nenne ich Schmerzen der unteren Extremitäten bei Fall 3 und 7. Bei dem Fall von Kuru traten die Schmerzen im Kniegelenk im Winter auf. Haut und innere Organe ohne erwähnenswerte Veränderungen.

II. Röntgenologie.

Die Rinde ist weder deutlich verdickt noch nachweislich verdünnt. Der Ossifikationskern erscheint etwas später als bei Gesunden. Die Epiphysenlinie ist entsprechend dem zugehörigen Knochen normal entwickelt und ohne unregelmässige Wucherung oder Zerstörung. Röhrenknochen nicht verbogen. Verdickung der Knochenenden nicht deutlich ausgeprägt. An der Metaphyse, nahe der Epiphysenlinie sieht man mehrere weisse Parallellinien quer zur Längsachse des Knochens verlaufen. Diese parallelen Querlinien sind in der nächsten Nähe der Epiphysenlinie zu einem einzigen verschwommenen Gürtel verschmolzen und nicht als einzelne Linien zu erkennen. In einiger Entfernung von der Epiphysenlinie dagegen sind die einzelnen Linien alle gleich an Grösse und beinahe gleich weit voneinander abstehend, sehr deutlich erkennbar. Diese durchziehen wellenförmig, parallel der wellenförmigen Epiphysenlinie, der ganzen Querdurchmesser des Knochens.

Gegen die Diaphyse zu aber werden sie inbezug auf die Länge und den gegenseitigen Abstand unregelmässig, ausserdem bekommen sie stellenweise eine Einschnürung. An den Knochenstamm gelangt, werden sie nach und nach undeutlich und verschwinden endlich spurlos. Diese parallelen Querlinien sind im Kniegelenk, d.h. am unteren Ende des Femur und am oberen der Tibia und Fibula, am zahlreichsten anzutreffen, und weniger zahlreich am unteren Ende des Humerus, am oberen des Radius und der Ulna und am unteren der Tibia und des Radius.

Aus den Röntgenbildern der Metakarpal- und Metatarsalknochen von Fall 1 kann man mit Sicherheit darauf schliessen, dass die parallelen Querlinien einer Abnormität an der Epiphysenlinie ihre Entstehung verdanken. Aus der Anatomie weiss man ja, dass der 1. Metakarpalknochen allein an seinem proximalen Ende seine Epiphysenlinie hat, während der 2.–5. Metakarpalknochen diese am distalen Ende haben. An den Fingerknochen liegt die Epiphysenlinie am proximalen Ende. Die parallelen Querlinien erstrecken sich vom proximalen Ende ungefähre bis zur Mitte des Knochens, während sie am 2.–5. Fingerknochen die ganze untere Hälfte des Knochens einnehmend als prächtige Querbalken erscheinen. Diese Querlinien verlaufen in mehreren Exemplaren oder in Dutzenden von Exemplaren dicht nebeneinander. In dem Knochenabschnitt, wo diese Querlinen vorhanden sind, ist die Knochenstruktur undeutlich, während diese in dem übrigen Teil deutlich zu Tage tritt. An den Fingerknochen sitzen die schönen parallelen Querbalken in mehreren Exemplaren gürtelartig im oberen und mittleren Drittel. Das untere Drittel bietet das Bild eines gesunden Knochens dar. Die Querbalken sind am 1. Fingerknochen am deutlichsten, am 2. und 3. weniger deutlich ausgeprägt.

An den Metatarsalknochen liegen ähnliche Verhältnisse vor, wie an den Metakarpalknochen. An dem 1. Metatarsalknochen sitzen mehrere parallele Querbalken am proximalen Ende, am 2.–5. Metatarsalknochen dagegen nehmen sie das distale Ende ein. An den Zehenknochen lagern die Querbalken in der oberen Hälfte der Knochen.

H. Kuru hat in seinem erwähnten Berichte von abnormem Längenwachstum der Knochen das Vorhandensein von parallelen Querlinien am Diaphysenende mit Sumita und Matsuoka als ein

seltenes, in der Literatur noch nicht beschriebenes Vorkommnis hingestellt. Auch ich berichtete über einen ähnlichen Fall als einen in der Literatur noch nicht erwähnten. Da stiess ich beim Herumsuchen in der Literatur auf die Arbeit von Ludloff. Dieser Forscher beobachtete schon 1903 auf der Garrè'schen Klinik bei gesunden Individuen im Alter von 2–4 und 80 Jahren zufällig solche parallelen Querlinien, als er bei 19 Individuen nach den Altersstufen die Entwickelung und den Bau der Epiphysenlinien des Femur und der Tibia mit Röntgenstrahlen untersuchte. Ludloff betrachtete die parallelen Querlinien als ein physiologisches Gebilde, welches man bei neugeborenen Kindern vermisst, und welche erst bei Kindern, die zu gehen anfangen, zum Vorschein kommen. Mit Rücksicht auf die Ansatzweise der Gelenkkapsel erklärte er die Sache so, dass der quer gerichtete Zug derselben als Reiz an der Entstehung dieser Querlinien schuld sei. Dieselben sein nach ihm ein scheinbar pathologischer, in Wirklichkeit aber ein ganz normaler Befund. 4 Jahre später veröffentlichte Albers-Schönberg einen Fall mit dem Titel „Eine bisher nicht beschriebene Allgemeinerkrankung des Skelettes im Röntgenbild." Bei diesem Fall, einem 26jährigen Kaufmann, wurden ebenfalls parallele Querbalken an den kleinen Röhrenknochen der Hände und Füsse und an der Tibia nachgewiesen. Die Aetiologie war vollkommen dunkel; nur so viel stand fest, dass die Syphilis gänzlich auszuschliessen war. Auch ich kann, wie ich es unten auseinandersetzen werde, keinen Grund finden, die Syphilis für diesen Befund verantwortlich zu machen. Aber der Ansicht Ludloff kann ich aus Gründen, die ich später angeben werde, mich gar nicht anschliessen. Es liegt hier ohne Zweifel eine Allgemeinerkrankung des Skelettes vor, und es fragt sich nur, worin die Natur derselben besteht. Wir haben in unserer Abteilung ein Tausend und mehrere Hundert Röntgenphotographien des Kniegelenks und der Endstücke langer Röhrenknochen aufgenommen; aber ausser den oben genannten 8 Fällen haben wir keinen einzigen Fall zu verzeichnen, bei dem wir diese Querlinien nachweisen konnten. Betrachtet man die Röntgenbilder dieser 8 Fälle, so drängt sich einem der Gedanke auf, dass zwischen der Epiphysenlinie und den parallelen Querlinien irgend ein Zusammenhang vorhanden sein muss.

Wenn die Querbalken, wie Ludloff meint, durch den Reiz seitens der Gelenkkapsel entständen, so müsste man sich fragen, warum sie an den Ansatzstellen der Muskeln und Sehnen nicht zur

Entwickelung kommen. Wenn erst mit dem beginnenden Gang des Kindes der Zug der Gelenkkapsel in querer Richtung reizend auf ihre Ansatzstelle wirken sollte, so müssten die Ansatzstellen der Muskeln und Sehnen aus demselben Grunde ebenfalls zur Bildung von Querlinien gereizt werden. Ferner ist Ludloff der Ansicht, dass diese Querlinien ein physiologischer und nur scheinbar ein pathologischer Befund seien. Wenn die Sache aber in Wirklichkeit sich so verhielte, so sollte man sie 10 Fällen 10 Mal oder mindestens 8 oder 9 Mal treffen. Was man selten sieht, das darf man natürlich nicht als normal betrachten. Ludloff hat diese Linien bei Individuen im Alter von 2–4 Jahren und von 80 Jahren beobachtet, aber nicht bei Kindern unter 2 Jahren und über 4 Jahre sowie bei Erwachsenen und Greisen unter 80 Jahren. Meine Fälle gehören mit Ausnahme von Fall 1 alle dem Kindesalter an, und ich habe auch bei Kindern über 4 Jahre diese Querlinien gesehen. Hieraus ist es ersichtlich, dass diese Lininen nicht ausschliesslich im frühen Kindesalter, dem 2.–4. Lebensjahre, zur Beobachtung kommen. Tatsache ist es jedoch, dass das Kindesalter bevorzugt wird. Die parallelen Knochenbalken am Diaphysenende sind der Epiphysenlinie nahe gelegen und laufen dieser ganz parallel. Hieraus und aus den obigen klinischen Symptomen erhellt es zur Genüge, dass sie mit dem Längenwachstum des Knochens in irgend einer Beziehung stehen müssen.

Prof. Masao Sumita hat widerholt versucht, die Entstehungsweise dieser parallelen Querlinien folgendermassen zu erklären: „An der Epiphysenlinie erfolgt periodisch ein unregelmässiges respect. gestörtes Längenwachstum des Knochens, und jedes Mal bilden sich neue quere Knochenbalken, welche im Negativ der Photographie als weisse Linien erscheinen. So lange nun der krankhafte Vorgang besteht, kommen immer neue Querbalken zum Vorschein, und zwischen je zwei aufeinander folgenden Querlinien, einer älteren und einer jüngeren, sieht man einen dünnen Knochenschatten, wodurch die Querlinien an Deutlichkeit gewinnen. Es wechseln auf diese Weise die Querlinie und der Schatten miteinander wie die Jahresringen eines Baumstammes ab. Die Entstehung dieser Querlinien und des Schattens ist dem zeitlichen Unterschied in der Entwickelung der Knochensubstanz zuzuschreiben." Diese Erklärungsweise wird wohl das Richtige treffen.

In der Epiphysengegend liegen die Linien dicht nebeneinander; aber je weiter sie von ihr entfernt sind, desto grösser wird der

Zwischenraum, den die einzelnen Linien zwischen sich lassen, und es kommt auf diese Weise eine Reihe schöner paralleler Querlinien zum Vorschein, ähnlich den Jahresringen auf dem Querschnitt eines Baumstammes. Der Abstand der einzelnen Jahresringen ist bekanntlich desto grösser, je weiter sie vom Zentrum des Querschnittes entfernt sind; nach dem Zentrum zu dagegen wird der Abstand immer kleiner und kleiner. Je mehr sich die Querlinien der Mitte der Diaphyse nähern, einen desto grössern Zwischenraum lassen sie zwischen sich, um endlich gänzlich zu verschwinden.

Aus dem obigen ergibt sich ohne allen Zweifel, dass die Querlinien mit irgend einem krankhaften Vorgang bei der Entwickelung der Epiphysenlinie in Beziehung stehen, und dass kein Grund vorliegt, sie als ein physiologisches Gebilde zu betrachten. Da man ferner bei Krankheiten der Schilddrüse, Syphilis oder Rachitis auch Querlinien findet, die eine gewisse Aehnlichkeit mit den in Rede stehenden Querlinien haben, so sind wir um so berechtigter, dieselben für etwas Abnormes und nicht für etwas Physiologisches zu halten, und es liegt uns ob, ihre Entstehungsweise klar zu legen.

1. Masao Sumita veröffentlichte 1910 einen Aufsatz über Chondrodystrophia fœtalis und Osteogenesis imperfecta, mit besonderer Berücksichtigung der anatomischen und klinischen Differentialdiagnose. Die erstere Skeletterkrankung ist durch eine Wachstumsstörung des Epiphysenknorpels, und die letztere durch eine abnorme Entwickelung der Knochenhaut bedingt. An der Schilddrüse fand er weder bei der ersteren noch bei der letzteren etwas Krankhaftes. Er sagt:

„Es ist also klar, und es herrscht darüber wohl kein Zweifel mehr, dass die Krankheitsprozesses der beiden fœtalen Skeletterkrankungen, Chondrodystrophia fœtalis und Osteogenesis imperfecta, mit Rachitis nicht nur histologisch, sondern auch klinisch bei modernen Untersuchungen gar keine Aehnlichkeiten zeigen."

Bei meinen 8 Fällen kann man klinsch und röntgenologisch keine periostale Entwickelungsstörung und Schwäche der Diaphyse nachweisen, wie man sie bei Osteogenesis imperfecta beobachtet. Da Fall 1 zu Knochenbrüchen neigte, indem er zweimal einen Knochenbruch und einmal eine Spontanfranktur erlitt, so möchte ich mich im Folgenden über Knochenbrüche verbreiten.

Grunert teilte 1905 in einem Aufsatz, betitelt: „Ueber patho-

logische Frakturen" eie Ursachen der pathologischen Knochenbrüche in folgende Gruppen ein:

1). Lokale Veränderungen des Knochensystems.
   a. Geschwülste. b. Entzündliche Prozesse. c. Syphilis.
2). Allgemeinerkrankung:
   a. Nervenkrankheiten. b. Alter. c. Erschöppende chronische Krankheiten. d. Inaktivitätsatrophie. e. Skorbut. f. Rachitis und Osteomalazie.
3). Idiopathische Osteopsathyrosis.

Dass die Ursache der Spontanfraktur des rechten Femur und der durch geringfügige äussere Gewalt entstandenen Fraktur des linken Humerus bei Fall 1 nicht in einer lokalen Veränderung zu suchen ist, erhellt ohne Weiteres aus den Röntgenbildern.

Im Jahre 1898 stellte Griffth 67 Fälle von idiopathischer Osteopsathyrosis zusammen und Grunert fügte noch 6 Fälle hinzu. Bei diesen Fällen trat die Fraktur an ein und demselben Individuum im Minimum 14 Mal und im Maximum 27 Mal auf, und zwar brach derselbe Knochen mehrmals, oder der Bruch befiel zu gleicher Zeit mehrere Knochen. Die Brüche wurden durch ganz unbedeutende Gewalt hervorgerufen; sie erfolgten manchmal bald nach der Geburt, und die Heilung kam sehr leicht und rasch zustande. Grunert konstatierte bei solchen Spontanfrakturen Polyurie mit Ausscheidung grosser Mengen von Phosphorsäure und suchte den reichlichen Gehalt des Urins an Phosphorsäure mit den Spontanfrankturen in Beziehung zu bringen. Ich gebe gern zu, dass das, was Grunert sagt, Manches für sich hat; aber aus seiner Beschreibung schliesse ich, dass einige von seinen Fällen mit Rücksicht auf die Anamnese vielleicht der Osteogenesis imperfecta zuzuzahlen sein dürften. Bei meinem Kranken bestand weder Ausscheidung von Phosphorsäure im Urin noch Osteogenesis imperfecta; ferner war er im kräftigen Mannesalter. Von den Allgemeinerkrankungen der zweiten Gruppe fehlten Krankheiten des Zentralnervensystems, besonders des Rückenmarkes und Lungentuberkulose; von Inaktivitätatrophie, Skorbut, Osteomalazie und echter Rachitis war keine typische Symptome da.

Wenn man aber die klinischen Symptome, die Röntgenbilder und den resezierten Schenkelhals von Fall 1 betrachtet, so scheint, wie ich mich schon im vorigen Jahre in meinem Berichte aussprach,

die Annahme gerechtfertigt, dass man es hier mit Rachitis oder rachitisähnlichen Erkrankung zu tun hat, die zu einer eigentümlichen abnormen Zusammensetzung der Knochensubstanz führt. Bei den übrigen 7 Fällen vermisse ich ebenfalls eine Entwickelungsstörung der Knochenhaut oder eine Knochenbrüchigkeit, wie man sie bei Osteogenesis imperfecta antrifft. Als Kuru über seinen Fall berichtete, führte Matsuoka einen Fall von Knochenbrüchigkeit an, wo wellenförmige schwarze und weisse Linien durcheinander gemengt waren. Auch ich habe häufig bei Osteogenesis imperfecta ähnliche unregelmässige Querlinien beobachtet. Diese sind aber ganz unregelmässig und meist ganz zerstreut an der Diaphyse gelegen; sie stellen nichts anderes dar, als atrophische Knochenbalken, welche zufällig in dem Knochenteil ohne anderweitigen Schatten zum Vorschein kommen, und lassen sich auf den ersten Blick von den oben geschilderten parallelen Querbalken unterscheiden.

2. Es fragt sich nun weiter, ob meine Fälle zur Chondrodystrophia fœtalis gehören. Aber dieselbe ist durch das Zurückbleiben der Röhrenknochen im Längenwachstum infolge einer Entwickelungsstörung der Epiphysenlinie charakterisiert. Meine Kranken sind zwar von kleinem Wuchs, aber ihnen fehlen die für Chondrodystrophia fœtalis charakteristischen Zeichen, wie Mikromelie, gut verknöcherter Kopf, viereckige oder dreieckige Hände, Verbiegung des Knochenschaftes, Störung des Längenwachstums der Knochen u. s. w. Wie die klinischen Symptome, so sprechen auch die Röntgenbilder gegen die Zugehörigkeit meiner Fälle zur Chondrodystrophia fœtalis.

3. Als Kuru über seinen Fall redete, bemerkte Masao Sumita: „Ich finde in der Dieterle'schen Beschreibung der Thyreoaplasie mit einem Röntgenbilde derartige Querlinien erwähnt, welche an der Knochenknorpel-Grenze gelegen sind. Nach Dieterle wird der Fœtus mit Thyreoaplasie von dem Sekret der Schilddrüse der Mutter durch die Blutbahn beeinflusst; aber ausserhalb des Mutterleibs hört diese Versorgung mit dem Schilddrüsensekret vollständig wegen des Fehlens der Schilddrüse auf, daher die Störung des Längenwachstums der Knochen und die Bildung von queren Knochenbalken. Bei dem Kuru'schen Fall mag eine derartige Wachstumsstörung bestanden haben; und wenn dann die Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten in Zwischenpausen wiederholt worden wäre, so dürfte die Möglichkeit

nicht ganz von der Hand zu weisen sein, dass schliesslich eine solche Knochenveränderung zustande gekommen ist."

Läwen fand bei der Untersuchung des Kniegelenks eines Kretins mit Röntgenstrahlen am Diaphysenende des Femur und der Tibia mehrere parallele Querbalken. Kuru betont indes, dass er bei seinem Fall weder eine Hypertrophie der Schilddrüse noch Ausfallserscheinungen infolge völligen Schilddrüsenmangels, z.B. Myxœdem, nachweisen konnte. Ebensowenig gelang es mir, bei meinen Patienten Erscheinungen ausfindig zu machen, die mit krankhaften Veränderungen der Schilddrüse in ursächlichem Zusammenhang stehen. Von einer Schilddrüsentherapie nahm ich Abstand.

4. Masao Sumita sagt, dass es bei der normalen Knochenentwickelung, wie Kuru in der Diskussion hervorhob, vor der Kalkablagerung einer Durchtränkung mit Eisen bedürfe, welches zur Ossifikation nötig sei und aushalb des Mutterleibs in der Regel mit der Nahrung dem kindlichen Organismus zugeführt werde. So ist es wieder möglich, dass durch den Ernährungszustand oder die Lebensweise der betreffenden Individuen in der Aufnahme von Eisen, Phosphor oder Kalk eine bestimmte Abweichung von der Norm zustande kommt und daraus die genannte Veränderung im Skelettbau sich ergibt. Doch gibt Kuru an, dass sein Kranker weder arm noch aus einer entlegenen, gebirgigen Gegend ist. Von meinen 8 Kranken sind die Einen Stadtbewohner, die Anderen Dorfbewohner und die Dritten anfangs Dorf- und später Stadtbewohner. Fall 2–5 und Fall 8 hatten Abneigung gegen Gemüse, oder sie enthielten sich desselben. Was für eine Rolle aber der Wohnort und die Speisen in der Aetiologie der Skeletterkrankung spielt, darüber weiss man noch nichts Bestimmtes.

5. Bei Syphilis, besonders bei hereditärer Syphilis beobachtet man röntgenologisch manchmal unregelmässige quere Schatten an Knochenenden; aber meine Fälle sind frei von jedem Zeichen der hereditären Lues. Fall 1 litt zwar an einem Schanker; aber die Natur desselben war vollkommen dunkel, und die Wassermann'sche Reaktion fiel negativ aus. Zudem gingen die Knochenbrüche der Ansteckung mit dem Schanker voran.

Auch der Albers-Schönberg'sche Fall bot, wie mein Fall 1, ein marmorartiges Aussehen und parallele Querlinien dar; doch hatte

er von Syphilis kein Spur. Besonders Fall 7 wies im Röntgenbild weder periostale Verdickung noch Chondritis am Knochenende auf.

6. Kassowitz traf unter den Mongolen, die er untersuchte, die jenigen an, bei denen er eine allgemeine Wachstumsstörung der Knochen konstatieren konnte; aber diese Fälle sind, da sie mit Zwergwuchs und Intelligenzdefekt verbunden waren, wie es bei Entwickelungsstörung der Schilddrüse der Fall ist, leicht von meinen Fällen zu unterscheiden.

7. Zum Schluss ein paar Worte über Rachitis. Bekanntlich pflegt ein rachitischer Röhrenknochen im Röntgenbilde ausser starker Verbiegung eine breite, unregelmässig zerfaserte Knorpelfuge sowie eine durch Kalkmangel bedingte dünne Rindenschicht und einen schwachen fleckigen Knochenschatten zu zeigen. Aber wenn die Krankheit zur Heilung kommt, so verschmälert sich die Knorpelfuge wie bei Gesunden. Dann erscheint an der Metaphyse eine schmale, der Knorpelfuge parallele Zone, die Verkalkungsschicht, und an der konvexen Seite des krummen Knochens nimmt die Rindenschicht an Dicke zu. Diese Verkalkungsschicht setzt sich, soweit er mir aus ihrer Beschreibung in der Literatur bekannt ist, nicht aus Reihen von schönen weissen parallelen Querlinien zusammen, wie man sie bei meinen Fällen antrifft. Zieht man die klinischen Symptome in Betracht, so liegt es nahe, anzunehmen, dass meine Fälle, wenn sie auch nicht mit jenen typischen rachitischen Veränderungen ausgestattet sind, so doch eine rachitisähnliche Erkrankung darstellen. Bei all den oben geschilderten Fällen mag infolge einer konstitutionellen, an Rachitis erinnernden Erkrankung bei der Entwickelung der Knochen an der Epiphysenlinie neben einer vermehrten Knochenbildung eine verminderte bestanden haben. Auf diese Weise ist es wohl möglich, dass bei dem Längenwachstum der Knochen in der Knochensubstanz abwechselnd dicht gefügte Stellen entstehen und daraus jene weissen Parallellinien hervortreten.

Die bei meinen Kranken beobachteten Abnormitäten, wie Hühnerbrust, falscher Rosenkranz, O-Bein und Neigung zu Magen- und Darmkatarrh sprechen für die rachitische Natur meiner Fälle. Die Tatsache, dass der Kuru'sche Fall X-Bein, Coxa vara und abnorme Entwickelung der oberen Extremitäten darbot, und all meine Fälle durch abnorme Kürze der Knochen auffielen und in der

Ernährung schlecht aussehen, bringt uns auf die Vermutung, dass wir hier eine Störung des Längenwachstum der Knochen von uns haben. Die Anamnese, dass solche parallelen Querbalken das Produkt einer Allgemeinerkrankung, die mit gestörtem Längenwachstum der Knochen einhergeht, z. B. der Rachitis, seien, wird durch die weitere Tatsache unterstützt, dass meine Fälle mit Ausnahme von Fall 1 alle in das Kindesalter gehören, und dass ich an denjenigen Patienten, deren Aeusseres Verdacht auf gestörtes Knochenwachstum erweckte, bei der auf Befehl von Prof. Sumita vorgenommenen Untersuchung mit Röntgenstrahlen meist auch wirklich die erwarteten Querlinien fand.

Aus dem Obigen geht nun hervor, dass zur Erklärung des Auftretens solcher parallelen Querlinien Rachitis resp. eine dieser nahe Verwandte Krankheit oder Krankheiten, die zu allgemeiner Ernährungsstörung führen, wie Tuberkulose, Anämie etc. als die geeignetsten Faktoren herangezogen werden müssen. Da die parallelen Querbalken am Diaphysenende bei verschiedenen Krankheiten im Röntgenbilde nachgewiesen worden sind, müssen diese Krankheiten in irgend einer Beziehung mit den Querbalken stehen. Die in Frage stehende Skeletterkrankung finde ich in der Literatur kaum erwähnt. Ich habe sie bis heute bloss in 8 Fällen beobachtet, und Albers-Schonberg bezeichnet sie ja als bisher nicht beschrieben und begnügt sich mit der Deutung des Röntgenbildes.

Alles in Allem muss man sagen, dass die Querbalken offenbar nicht, wie Ludloff meint, ein physiologischer, häufig anzutreffender Befund ist. Ich möchte in Zukunft weitere Untersuchungen anstellen, um die Beziehnngen der oben genannten Ernährungsstörungen des Skelettsystems oder des ganzen Körpers zu der Störung des Längenwachstums der Knochen klarzustellen.

Schluss.

Die Ergebniss meiner Untersuchung lassen sich in gedrängter Kürze wiedergeben, wie folgt:

1). Die Ludloff'sche Ansicht, dass die am Diaphysenende zum Vorschein kommenden parallelen Querbalken ein physiologischer Befund ist, kann ich nicht teilen; vielmehr möchte ich in ihnen eine eigenartige Allgemeinerkrankung des Skelettsystems erblicken.

2). Dieselbe bietet ein ganz anderes Bild dar, als die fœtalen Skeletterkrankungen Osteogenesis imperfecta und Chondrodystrophia fœtalis.

3). Es fehlen die Symptome derjenigen Krankheiten, welche im Gefolge von Abnormitäten der Schilddrüse auftreten.

4). Angeborene und erworbene Syphilis kann man gänzlich ausschliessen.

5). Die eigentümliche Wachstumsstörung bei den Mongolen passt nicht auf meine Fälle.

6). Die ätiologische Bedeutung des Ernährungszustandes und der Lebensweise, besonders der Speisen ist völlig unbekannt.

7). Wenn die charakteristischen rachitischen Symptome bei meinen Fällen auch nicht deutlich ausgeprägt sind, so kann man doch aus manchen Symptomen derselben darauf schliessen, dass hier höchst wahrcheinlich Rachitis oder eine rachitigsartige Krankheit vorliegt.

8). Aus allem dem kann man mit vollem Recht folgern, dass die parallelen Querlinien am Diaphysenende ein seltenes Vorkommnis sind und unter physiologischen Verhältnissen nie existieren, ferner dass sie ihrem Wesen nach zu keiner der bisher in der Literatur beschriebenen Erkrankungen des Skelettsystems, sondern zu einer rachitisähnlichen konstitutionellen Krankheit zu gehören scheinen.

Zum Schluss spreche ich meinem Herrn Lehrer, Prof. Sumita, für die freundliche Leitung und Durchsicht meiner Arbeit meinen Verbindlichsten Dank aus.

* * *

Literaturverzeichnis.

1. Albers-Schönberg, Eine bisher nicht beschriebene Allgemeinerkrankung des Skelettes im Röntgenbild. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. 1907. Bd. II H. I.

2. Berger, Ueber Knochenwachstumsstörungen. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. 1907. Bd. II H. I.

3. Bircher, Zur Wirkung der Thyreoidintabretten auf das normale Knochenwachstum. Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie. 1910. Bd. 91. s. 554.

4. Dieterle, Die Athyreosis, unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skelettveränderungen, sowie der differentialdiagnostisch vornehmlich in Betracht kommende Störungen des Knochenwachstums. Virchows Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. Bd. 184. 1906.

5. Grunert, Ueber pathologische Frakturen (spontan-frakturen). Deutsche Zeitschr. für Chirurgie. Bd. 76. s. 254. 1905.

6. Joachimstahl, Ueber Störung in der periostalen und endostalen Knochenbildung. Berliner klin. Wochenschr. 1912. s. 786.

7. Ludloff, Ueber Wachstum und Architektur der unteren Femurepiphyse und oberen Tibiæpiphyse. Beitr. z. klin. Chirurgie. 1903. Bd. 38. s. 64.

8. Läwen, Zur Kenntnis der Wachstumsstörungen am Kretinskelett. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1909. Bd. 101. s. 454.

9. Preiser, Ueber Knochenveränderung bei Lues congenita tarda. Fortschr. auf d. Gebiete d. Röntgenstrahlen. Bd. 12. H. 2. 1908.

10. Sumita, Beiträge zur Lehre von der Chondrodystrophia fœtalis und Osteogenesis imperfekta, mit besonderer Berücksichtigung der anatomischen und klinischen Diffentialdiagnose. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 107. 1910.

11. Sumita, Zur Frage der Eisenreaktion kalkhaltiger Gewebe, insbesondere des Knochens. Virchows Arch. f. path. Anat. u. Physiologie u. f. klin. Med. Bd. 200. 1910.

12. Kuru, Ueber eine Art Knochenlängenwachstumsanomalie (Referat). Verhandl. d. 14. japan. Chirurgenkongress. H. I. 1913. (japanisch).

13. Sumita, Kritik an obigen Vortrag. Verhandl. d. 14. japan. Chirurgenkongress. H. I. 1913. (japanisch).

14. Fujiki, Ueber eine seltene Verdichtungserscheinung von Knochen mit Röntgenbildern (ein bisher unbekannter Wachstums- und Heilungsvorgang der Knochen). Verh. d. 15. japan. Chirurgenkongress. H. 4–6. 1914.

15. Fujiki, Ueber eine Art von Knochenlängenwachstumsanomalie, mit Demonstration von Röntgenogramme derselben (Referat). Verhandlung d. 16. japan. Chirurgenkongress. H. I. 1915.

* * *

Erklärungen der Abbildungen.

Tafel I.

Fig. I. Fall 1, Linke Hand.
Fig. II. Fall 1, Linkes Ellbogengelenk.
Fig. III. Fall 2, Beide Handgelenke.
Fig. IV. Fall 1, Rechte Hand.
Fig. V. Fall 7, Rechtes Kniegelenk.
Fig. VI. Fall 3, Rechtes Fussgelenk.
Fig. VII. Fall 3, Rechtes Handgelenk.
Fig. VIII. Fall 6, Beide Kniegelenke.
Fig. IX. Fall 2, Rechtes Fus-gelenk.
Fig. X. Fall 2, Beide Ellbogengelenke.
Fig. XI. Fall 1, Linkes Kniegelenk.
Fig. XII. Fall 1, Rechtes Kniegelenk.

Tafel II

Fig. XIII. Fall 5, Beide Kniegelenke.
Fig. XIV. Fall 2, Beide Kniegelenke.
Fig. XV. Fall 1, Rechtes Ellbogengelenk.
Fig. XVI. Fall 5, Linkes Fussgelenk.
Fig. XVII. Fall 8, Linkes Kniegelenk.
Fig. XVIII. Fall 3, Rechtes Ellbogenlenk.
Fig. XIX. Fall 4, Beide Kniegelenke.
Fig. XX. Fall 8, Rechtes Kniegelenk.
Fig. XXI. Fall 1, Linker Fuss.
Fig. XXII. Fall 8, Rechtes Handgelenk.
Fig. XXIII. Fall 3, Beide Kniegelenke.

Tafel III.

Fig. XXIV. Fall 3, Beide Kniegelenke
Fig. XXV. Fall 2, Beide Handgelenke.
Fig. XXVI. Fall 5, Beide Kniegelenke.
Fig. XXVII. Fall 2, Beide Kniegelenke.
Fig. XXVIII. Fall 1, Linke Hand.
Fig. XXIX. Fall 1, Linker Fuss.
Fig. XXX. Fall 1, Rechte Hand.

Fig. IV.

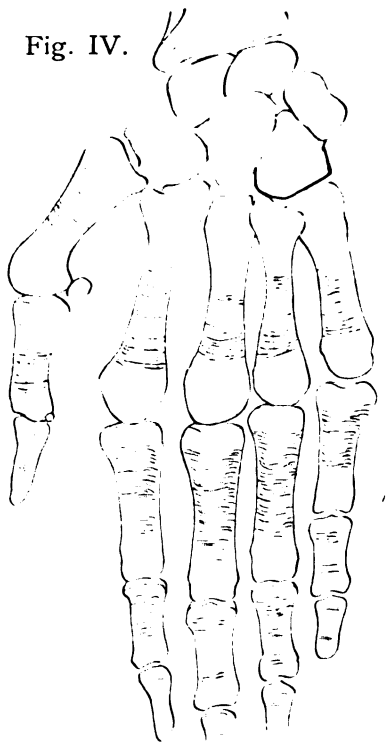


Fig. XII.

UNIV. OF CALIFORNIA

Aus der 2. chirurg. Klinik der Kaiserl. Universität, Kiushu Japan.
(Chef: Generalstabsarzt Prof. Dr. M. Nakayama).

Zur Kenntnis des branchiogenen Carzinoms.

Von

Dr. **Tokumatsu Iwasaki,**
Assistent der Klinik.

(Hierzu 4 Textfiguren.)

Im frühesten Fötalleben des Menschen entwickeln sich wie bei den Fischen Kiemenspalten am Halse. Ohne aber zur vollkommenen Ausbildung zu gelangen, verschwinden sie grösstenteils wieder oder wandern sich in andere Organe um. Sehr viele Missbildungen und Tumoren lassen sich auf die mangelhalfte Rückbildung dieser Spalten und der zwischen ihnen liegenden Kiemenbögen zurückführen. Lorenz teilt sie in folgende Gruppen ein:

A. Neubildungen ektodermaler oder entodermaler Herkunft.
   1. Branchiogene Fisteln;
      a) komplete,
      b) imkomplete, (innere und äussere),
   2. Branchiogene Cysten (meist unilokulär, selten multilokulär),
      a) mit überwiegend ektodermaler Auskleidung, ausgefüllt mit Atherombrei und Haarbeimengungen;
      b) mit überwiegend entodermaler Auskleidung und serös-schleimigem Inhalt. Häufig mit lymphadenoidem Gewebe umgeben.

   Zwischen beiden Formen bestehen Übergänge jeden Grades.

   Aus diesen gewöhnlichen Cysten entstehen:
      1) die branchiogenen Abscesse durch Infection,

2) die branchiogenen Blutcysten durch Usur der Jugularis int. Ihre epitheliale Auskleidung unterscheidet sie von anderen Blutcysten.

3. Branchiogene Adenome und Cystadenome ;
4. Branchiogene Carzinome ;
   a) genuine,
   b) auf dem Boden einer branchiogenen Cyste.
5. Die Aurikularanhänge, soweit sie reine Kiemengang-hautauswüchse sind.

B. Neubildungen mesodermatischen Ursprungs.
1. Die branchiogenen Chondrome, zu ihnen gehörig die Aurikularanhänge mit Knorpelkern.
2. Die branchiogenen Chondrosarcome.

C. Branchiogene Mischgeschwülste und Teratome.

Unter ihnen interessiert uns besonders das branchiogene Carzinom, das durch seinen Sitz nahe den grossen Halsgefässen und Nerven und wegen seiner Bösartigkeit klinisch eine besondere Aufmerksamkeit verdient.

Von Langenbeck ist wohl der erste (1861), der auf das primäre tiefe Halskarzinom aufmerksam machte. Er berichtet 2 Fälle von Carzinoma epitheliale des Halses, bei denen bei der Operation die Hauptgefässe, Carotis und Vena jugularis interna unterbunden werden mussten.

Seither wurde dies Leiden mehrfach unter verschiedenen Namen beschrieben, namentlich von französischen Autoren (nach Veau), wie Epithélioma de la région cervicale (Branche, 1865), Tumeur épithéliale de la région carotidienne (Kalimendero, 1865), Epithélioma des ganglions du cou (Rendu, 1869), Carzinoma primitif des ganglions lymphatiques (Chambard, 1880), etc. ohne aber Feststellung der richtigen Genese.

Es ist ein grosses Verdienst von v. Volkmann, der im Jahre 1882 durch die Untersuchung von 3 diesbezüglichen Fällen feststellte, dass der Tumor von den Resten des embryonalen Kiemengangs seinen Ausgangs nimmt und der ihm den Namen „branchiogenes" oder „branchiales Carzinom" gab.

Seither hat die Zahl der publizierten Fälle dieser Geschwulst zugenommen, und im Jahre 1913 konnte Lorenz 55 Fälle hauptsächlich aus der deutchen, französischen und englischen Literatur zusammenstellen, denen er 9 eigene Beobachtungen hinzufügte.

Bevor ich zu meinen eigenen Beobachtungen, die aus 8 Fällen bestehen, übergehe, möchte ich das klinische Bild dieses Leidens nach den bisherigen Erfahrungen in übersichtlicher Darstellung kurz vorführen.

Klinisches Bild.

Die Geschwulst entwickelt sich ganz schleichend und allmählich, gewöhnlich unterhalb eines Unterkiefers. Da sie anfangs keine Beschwerden macht, bemerken die meisten Patienten, in der Regel, Männer zwischen 45 und 65 Jahren, den Knoten zufällig. Gewöhnlich wird dieser Knoten für eine Drüsenanschwellung gehalten, die vielleicht infolge von Erkältung entstanden sein mag. Die Geschwulst nimmt langsam an Grösse zu, und bisweilen sucht schon jetzt der Patient den Arzt auf, ohne dass jedoch die richtige Diagnose gestellt werden kann. Meist wird der Tumor für ein Lymphom gehalten, sei es tuberkulöser oder anderer Natur. Nicht selten wandelt sich eine branchiogene Cyste, die mehrere Jahre hindurch stationär geblieben ist, plötzlich durch eine irgendwelche Ursache in Carzinom um und wächst sehr schnell. In solchen Fällen fühlt man Fluctuation und verwechselt oft die Geschwulst mit einem kalten Abscess. Wird eine Incision gemacht, so entleert sich entweder nur Blut oder eine trübe, gelbliche Krümmel enthaltende Flüssigkeit, die vielfach für Eiter gehalten wird. Die Möglichkeit eines branchiogenen Carzinoms ist aber nur in seltenen Fällen erwogen worden. Die Incision heilt nie völlig per primam; es bleibt eine Fistel zurück, und jetzt ruft leicht eine mögliche Infection eine wahre Eiterabsonderung hervor.

Die Patienten gehen nun, wenn sie das wenn auch langsame, so doch stetige Wachstum des Knotens nicht beachten, mit Riesenschritten der Unheilbarkeit entgegen. Der bisher so harmlos erschienene Tumor ändert plötzlich, sozusagen über Nacht, seinen Character. Das Wachstum wird rapid, die bisher auf der Unterlage gut bewegliche Geschwulst erscheint mit ihr verwachsen. Es treten sehr oft nach der Stirn und dem Hinterhaupt, seltener nach dem Arm und der Schulter zu ausstrahlende neuralgische Schmerzen auf. Schluck- und Atembeschwerden bestehen nur selten. Die oberflächlichen und tiefen Halslymphdrüsen werden nicht allzu selten befallen, weniger oft die Achseldrüsen und noch seltener die Inguinaldrüsen. Bisweilen entstehen auch harte Knoten auf der anderen Seite des Halses. Alle

diese Erscheinungen lassen einen Zweifel an der malignen Natur des Tumors nicht mehr zu.

Die Untersuchung des Mundes, Rachens, Kehlkopfes und Oesophagus ergiebt lange Zeit keinerei pathologische Veränderungen; auch die den Tumor bedeckende Haut wird, ausser bei Fistelbildung nach einer Incision, erst sehr spät befallen. Die Speicheldrüsen, sowie die Thyreoidea erscheinen meistens gleichfalls frei. Auf Grund dieser Symptome wird die Diagnose eines branchiogenen Carzinoms gestellt und der Patient zur Operation überwiesen. Meist ist es dann zu spät. Denn wenn auch die Operation nach so radical durchgeführt wurde, wenn die Wunde auch per priman heilte, wenn der Patient auch aller Beschwerden ledig war: nach einiger Zeit trat doch ein Recidiv auf und zwar diesmal noch bösartiger als der ursprüngliche Tumor. Diffus in die Umgebung hineinwachsend führt der Tumor den Patienten einem baldigen Tode entgegen.

Auch der Operationsbefund ist durchaus typisch: Verwachsungen mit dem Kopfnicker sind die Regel und haben natürlich stets dessen Resektion zur Folge. Durchaus characteristisch und aus entwicklungsgeschichtlichen Daten leicht verständlich sind die engen Beziehungen dieser Tumoren zu den vaskulo-nervösen Strängen des Halses. Selten genügt hier nur eine Isolierung. Gewöhnlich muss vielmehr die in Mitleidenschaft gezogene, schon lange Zeit nicht mehr functionsfähige Vena jug. int. unterbunden und im mehr oder weniger gösserer Ausdehnung resesziert werden. Auch Unterbindung und Resektion der Carotis ext., int. und nicht selten auch comm. müssen ausgeführt werden, wenn man radical operieren will. Gegenüber diesen Eingriffen steht die Resektion des Vagus, die bisweilen erforderlich erschien, an Gefahr für den Patienten weit zurück.

In den Fällen, die zur Sektion kamen, war ein primäres Carzinom anderer Genese nie zu entdecken, sodass die klinische Diagnose ausser durch den mikroskopischen auch noch durch den Sektionsbefund gestützt wurde. Weiter sind Metastasen in den schon erwähnten Lymphdrüsen beobachtet worden. Eine ausgedehnte Metastasenbildung auch auf dem Blutwege hat in einem Fall Perez gesehen, der Metastasen in der Leber und in einer Reihe grösserer Arterien und Venen, besonders der unteren Extremitäten, zeigte. Veau und Joanovicz übersahen diesen Fall, wenn sie behaupten, dass die hämatogene Generalisation nie statthabe.

Diagnose.

Was klinisch am interessantesten ist, ist die Diagnose. Sie muss per exclusionem gestellt werden. Findet man am vorderen Halse, besonders im oberen Halsdreieck eines alten Mannes einen Tumor, der durch sein rasches, progredientes Wachstum und durch die anderen objectiven Symptome als bösartig imponieren muss, so ist zunächst die Frage zu entscheiden, ob es sich um einen primären Tumor dieser Gegend oder um eine Metastase in den hier befindlichen Lymphdrüsen handelt. Dazu ist die sorgfältigste Untersuchung des Patienten auf einen an einem anderen Orte sitzenden primären Tumor unerlässlich, besonders sind zu berücksichtigen: Nase, Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf, Oseophagus und schliesslich auch der Magen.

Während nun das primäre Carzinom der Nasen- und Mundhöhle leicht auszuschliessen ist, kann die Differenzialdiagnose gegenüber Metastasen von Tumoren anderer Organe etwas Schwierigkeit bereiten. Denn ein Carzinom des Pharynx, Oesophagus und des Magens kann sich bisweilen dem Untersucher völlig entziehen, sodass dann eine Metastase am Halse als ein primärer Tumor diagnostisiert wird. Perez sah einen solchen Fall, der klinisch und durch Operation als ein branchiogenes Carzinom diagnostisiert wurde, sich aber post mortem als Drüsenmetastase eines völlig latent verlaufenen Oesophaguskrebses erwies. Aus gleichem Grunde wird der zweite Fall von Brünet von den Autoren als primäres Carzinom bezweifelt, weil bei ihm ein Cylinderzellenkrebs am Magen gefunden wurde. Die sichere Diagnose im strengsten Sinne kann also nur durch die Sektion gestellt werden, welche alle anderen primären Herde ausschliesst. Von diesem Standpunkt aus gab es bisher nur 9 sichere Fälle von branchiogenem Carzinome, zu welchen ich den 10. beizutragen vermochte.

Dank der verfeinerten modernen Untersuchungsmethodik wurde die Stellung der Dignose ziemlich erleichtert, und man kann sie jetzt mit Hilfe der Autoskopie und Röntgenstrahlen wie bei meinem Fall 7 fast mit Sicherheit stellen. Die Krankheit ist stets mit Reserve zu diagnostisieren, da eben „ein Nichtgefungensein schliesslich nicht gleichbedeutend mit Nichtvorhandensein" ist.

Allerdings kann man bei Beurteilung der Frage „Metastastasen oder primärer Tumor" gewisse Anhaltspunkte darin finden, dass die Metastasen das Bestreben haben die Umgebung zu infiltrieren, ihre

Entstehung meist schmerzlos verläuft, während das branchiogene Carzinom rasch infiltrierend wächst und häufig von neuralgischen Schmerzen begleitet wird. Wenn der Tnmor anfangs lange Zeit deutlich cystisch war und erst später eine klinisch bösartigen Character annahm oder beim exstirpiertem Tumor eine mit regelmässigen Epithelien bekleidete Höhle von glatter Wandung nachgewiesen wurde, so ist es sicher, dass sich die primäre branchiogene Cyste in ein branchiogenes Carzinom umgewandelt hat. Von solchen Fällen sind noch weitere 13 sichere branchiogene Carzinome bis jetzt bekannt, und ich konnte noch 2 hinzufügen.

Auch gibt bei der mikroskopischen Untersuchung die Gegenwart von Lymphdrüsengewebe innerhalb der Geschwulst einen gewissen Hinweis, dass es sich um eine Metastase in einer Lymphdrüse handelt, in die sich von einem primären Carzinom aus, an verschiedenen Stellen zugleich, wie es wohl meist geschieht, verschleppte Zellen abgelagert haben. Das Vorkommen von Lymphfollikeln nur in der Kapsel des Carzinoms dagegen, was häufig in der Wand einer branchiogenen Cyste geschieht, spricht für die branchiogene .Abstammung des Tumors.

Fast gleichwertig mit den Sektionsresultaten ist die nach der Operation lang dauernde Beschwerdenlosigkeit an den Ursprungsgebieten der Halslymphdrüsen. Meist sterben die Patienten an lokalen Rezidiven oder an irgendeiner dem operativen Eingriff folgenden Krankheit, z.B. Schluckpneumonie nach Vagusdurchtrennung etc. in kurzer Zeit. Beschwerdenlosigkeit an anderen Organen länger als 1 Jahr post operationem ist an 6 Fällen festgestellt worden, wovon bei 4 der Zustand länger als 2 Jahre dauerte. Mein Fall 1 gehört zu der letzteren Gruppe.

Wenn eine bösartige Halsgeschwulst klinisch als primär diagnostisiert worden ist, so ist die weitere Abgrenzung derselben von anderen primären Halstumoren nicht leicht. In solchen Fällen kann die mikroskopische Untersuchung die Entscheidung bringen. Die Diagnose des branchiogenen Carzinoms ohne Hilfe des Mikroskops ist zu kühn. 2 Fälle (Fall 2 und 4) von Lorenz sind daher als nicht richtig abzuweisen. Mikroskopisch hat der Tumor entweder das Aussehen eines Carzinoms der äusseren Haut mit Plattenepithelien mit mehr oder weniger reichlichen Verhornungen, oder er sieht aus wie ein Carzinom der Schleimhaut des Mundes oder Rachens mit Cylinderzellen.

Diagnostisch verwertbar kann fernerhin die fast regelmässige Lage dieses Carzinoms unterhalb des Kopfnickers sein, von dem die Geschwulst ganz oder teilweise bedeckt wird. Die engen Beziehungen des branchiogenen Carzinoms zur Gefässscheide, die für diese Geschwulst ebenfalls so charakteristisch sind, brauchen keine klinische Erscheinungen zu machen und werden bisweilen erst bei der Operation festgestellt. Indessen ist auch eine ganze Reihe von Fällen mitgeteilt worden, in denen sichere klinische Anzeichen für das Mitergriffensein der vaskulo-nervösen Stränge sprachen. Es waren dies teils Ausfallserscheinungen von seiten der Nerven oder neuralgische Beschwerden, teils Erweiterung der oberflächlichen Halsvenen infolge Verschlusses der Vena jug. int.

Die Differenzialdiagnose gegen Carzinome der Parotis und Submaxillaris ist anfangs leicht, später aber, wenn feste Verwachsungen mit denselben entstanden sind, ist sie makroskopisch oft schwierig, mikroskopisch aber durch das Vorhandensein von Plattenepithelien ziemlich leicht. Ich will darauf später noch einmal zurückkommen.

Sehr schwierig ist ferner die klinische Differenzierung gegen Lymphosarcom des Halses. Die histologische Untersuchung kann hier allein entscheiden.

Verwechselung mit dem Carotisdrüsentumor ist möglich. Doch erleichtert die Differenzierung hier der Geschlechtsunterschied, indem dieser Tumor viel häufiger Frauen als Männer befällt, während das branchiogene Carzinom fast ausschliesslich Männer ergreift.

Therapie und Prognose.

Möglichst frühzeitig muss man den ganzen Tumor entfernen, da die Dauerheilung nur dadurch zu erzielen ist. Leider kommt der Patient gewöhnlich zu spät in die chirurgische Behandlung, weil der Tumor anfangs nicht nur vom Patienten, sondern auch vom Arzte für eine harmlose Anschwellung gehalten wird. Bei der Operation darf man vor der Resektion von Nerven oder Gefässen nicht zurückschrecken, sobald eine vollständige Heilung angestrebt werden soll. Doch trotz weitest gehenden Eingriffen ist die Prognose des branchiogenen Carzinoms eine recht trübe. Bis jetzt kenne ich nur 5 operierte Fälle die über 2 Jahre rezidivfrei geblieben sind. Es ist also ein Irrtum, wenn Joanovicz behauptet, dass das branchiogene Carzinom nicht zum Rezidive neige.

Eigene Beobachtung.

Fall 1. 56 j. Bäuerin ohne hereditäre Belastung inbezug auf Geschwülste. Bis jetzt stets gesund gewesen. Jetziges Leiden: Vor ca. 4 Monaten fühlte die Pat. dumpfe Schmerzen am rechten Halse, besonders nach dem Tragen von schweren Lasten. Nach der Fortsetzung der Arbeit, trat zeitweise Fieber auf. 2 Wochen später fand sie subcutan einen frei beweglichen, etwas druckempfindlichen, daumenspitzgrossen Tumor an der schmerzhaften Stelle. Die Druckschmerzen nahmen immer mehr zu. Um die Mitte des nächsten Monates erreichte der Tumor schon Kleinfaustgrösse; Haut darüber etwas gerötet. Ein Arzt machte einen Einschnitt in den Tumor, aber fand keinen Eiter, und die Geschwulst begann noch schneller zu wachsen. Status präsens: Am rechten Halsteile findet man einen faustgrossen, polypös gewucherten Tumor. Die Oberfläche geschwürig, papillös und mit schleimiger Masse bedeckt. Auf Druck fliesst keine Krebsmilch aus. Die umgebende Haut ist gerötet und fest mit dem Tumor verwachsen. Konsistenz sehr derb. Die Beweglichkeit von oben nach unten stark beeinträchtigt, während die nach beiden Seiten noch mässig erhalten ist. Verwachsung mit der Unterlage ziemlich fest. Lymphdrüsenschwellung nicht fühlbar. Operation und Verlauf: Exstirpation des Tumors mit der bedeckenden Haut. Die dabei gefundenen angeschwollenen Lymphdrüsen wurden mitexstirpiert. Verwachsungen mit vaskulo-nervösen Strängen konnte man leicht trennen. 2¼ Jahre später war kein Rezidiv am Halse nachzuweisen. Auch hat die Frau keine Beschwerden im Ursprungsgebiet der Halslymphdrüsen gehabt.

Mikroskopisch: Die makroskopisch blumenkohlartige Tumormasse besteht hauptsächlich aus dicht anliegenden Epithelsträngen und Papillen mit sehr spärlichen Bindegewebsfasern. Ausserdem gibt es im Innern des Tumors zusammenhängende, weite oder enge Kanäle, deren Wand mit einer Epithelschicht ausgekleidet ist. Die Epithelzellen sind polygonal, rundlich oder spindelförmig von blassem Protoplasma und besitzen einen chromatinarmen blasigen Kern. Zellgrenze sehr ausgepräget. Epithelperlen nicht nachweisbar. Die Grundsubstanz ist stark mit Plasmazellen infiltriert, die in vielen Fällen Haufen bilden. Reichliche Gefässe sind im Stroma, bosonders in den Papillen zu treffen. An einigen Stellen sind viele Bluträume nur durch dünne Septen voneinander getrennt. Zuweilen ist ein Blutraum durch einen Endothelfortsatz unvollständig in 2 Räume geteilt, wie man es bei einem cavernösen Angiom constatiert. An einer Partie der Kapsel ist eine Arterie stark geschlängelt, mit Blut gefüllt, und in der Nähe sieht man ebenfalls geschlängelte, mit einer Schicht Endothelien bekleidete blutgefüllte, weite Räume, offenbar mit der Arterie communicierend. Mikroskopische Diagnose: Papillärer Plattenepithelkrebs um einen Hohlraum mit reichlicher Gefässneubildung.

Fall 2. Ein 60 Jahre alter Kaufmann klagt über Schmerzen an der rechten Schlundseite beim Schluckakt und Tumorbildung am rechten Halse. Pat. ist bis jetzt fast ganz gesund gewesen, abgesehen von einer fieberhaften Erkrankung im 40. Lebensjahre, die nur etwa 5 Tage dauerte. Venerische Krankheit negiert. Jetziges Leiden: Vor einem halben Jahre bekam Pat. ohne erkennbare Ursache leichte stechende Schmerzen an der rechten Seite des Schlundes (wie Stechen mit einer Fischgräte) beim Schluckact. Am 14. Krankheitstage fand er einen harten, wenig schmerzhaften kleinen Tumor am rechten Halse, der sich allmählich vergrössert und seine jetzige Grösse erreicht hat. Am 20. Tage fand sich etwas Blut im Sputum, als er wegen Fremdkörpergefühls im Schlunde künstlich erbrach. Direkt im Anschluss daran bekam er Heiserkeit. Noch einige Male blutiges Sputum beim Brechakt. Sputum reichlich. Dabei bekam Pat. Hyperästhesie an

der linken Kopfseite, besonders in der Hinterhauptgegend, während das Gesicht verschont blieb. Das Fremdkörpergefühl und blutige Sputum verschwanden durch laryngologische Behandlung. Schlaf nicht tief und oft durch Kopfschmerzen gestört. Ausserdem kann der Kranke wegen Schmerzen an der rechten Kopfseite auf dieser Seite nicht liegen. Appetit nicht so schlecht. Leicht abgemagert. Status präsens: Pat. hustet sehr häufig. Dabei kommt eine mässige menge von Sputum zum Vorschein. Am rechten Halse, im Verlauf des Kopfnickers und zwar in der Mitte desselben, sieht man einen gänseeigrossen länglich ovalen Tumor von leicht höckriger Oberfläche. Die Begrenzung gegen die Umgebung ziemlich scharf, nur medianwärts undeutlich in den Kehlkopf übergehend. Gegen Haut ist die Geschwulst gut verschiebbar, aber mit der Unterlage fest verwachsen. Konsistenz sehr derb. Keine nachweisbare Metastase. Bei der laryngologischen Untersuchung konstatiert man rechtsseitige Stimmbandlähmung, sonst keine Veränderung an den oberen Teilen der Luft- und Speiseröhre. Operation: Spaltung über die Tumorhöhe hinweg und Excision eines Stücks des Tumors. Dabei kam nur eine blutige Masse heraus.

Mikroskopisch: Schmale und dicke Epithelnester durchsetzen das faserige Bindegewebe in dichtem Netze. Die Epithelzellen sind an der Randpartie der Nester etwas cylindrisch, aber in der Mitte sind sie gross und abgeplattet und enthalten grosse blasige Kerne. Nicht selten sind sie concentrisch angeordnet und beherbergen im Centrum eine Perle. Zellgrenze ausgeprägt. Sekundäre Degenerationserscheinungen fehlen. Mikroskopische Dignose: Plattenepithelcarzinom mit Perlen.

Fall 3. 61 jähriger Mann. Vor 20 Jahren litt er an einer etwa 70 tägigen fieberhaften Krankheit. Jetziges Leiden: Vor 5 Monaten bemerkte Pat. eine ca. taubeneigrosse Geschwulst hinter den rechten Kieferwinkel. Sie vergrösserte sich relativ rasch und erreichte schon nach ca. anderthalb Monaten Hühnereigrösse und wurde intensiv schmerzhaft. Trotz Salbenbehandlung stiegen die Beschwerden sehr schnell, und nach weiteren 2 Wochen erreichte der Tumor Faustgrösse. Ausser den Schmerzen am Halse fühlt der Kranke neuerdings rechtsseitige neuralgische Kopfschmerzen, die ihm den ruhigen Schlaf rauben. Seit wenigen Tagen sind die Schmerzen aber vermindert und scheint der Tumor sich etwas verkleinert zu haben. Bis jetzt kein Fieber. Patient raucht und trinkt mässig. Status präsens: Am rechten Halse direkt unterhalb des Ohrlappens sieht man eine ca. faustgrosse länglich ovale Anschwellung mit leicht rötlicher Verfärbung der Haut. Der Tumor ist mit der Haut nicht, aber mit der Unterlage fest verwachsen. Konsistenz sehr hart. Beim Betasten klagt der Patient über heftige lokale und neuralgische median- und abwärts ausstrahlende Schmerzen. Verlauf und Behandlung: Bei der Operation wurde constatiert, dass die Haut frei von Verwachsung, dagegen die Vena jug. int., Carotis comm., ext., der N. vagus und der Plexus brachialis fest mit dem Tumor verwachsen sind; auch viel Halsmuskulatur war von der Tumormasse durchwachcen. So konnte man, trotz Unterbindung und partieller Resection der Vena jug. int., den ganzen Tumor nicht herausnehmen. Ca. eine Hälfte desselben wurde daher zurückgelassen. Im weiteren Verlauf bestanden die neuralgischen Schmerzen fort, die nur durch Morphininjection gelindert werden konnten. 1 Monat nach der Operation wurde das Bewusstsein des Kranken beeinträchtigt, wurde aber bald wieder klar. Einmal blutige Diarrhoë noch mehrtägigen Bauchschmerzen, die aber bald durch Behandlung zurückgingen. Patient wurde leichtvergesslich, zornig und teilnahmslos und endete am 62. Tage post operat. letal.

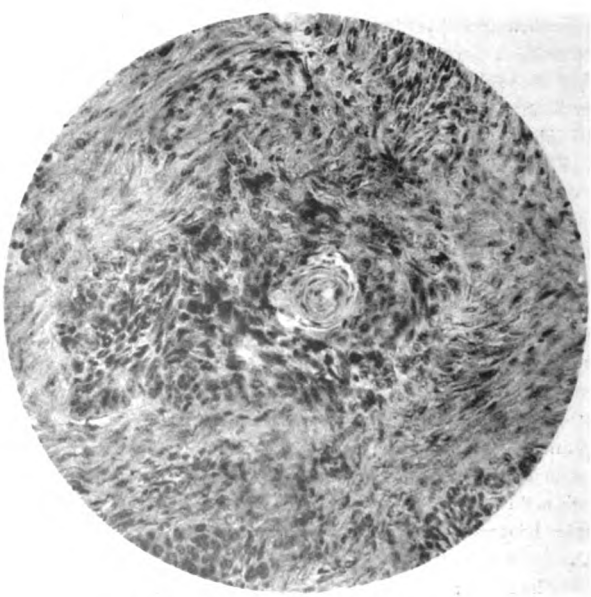
Sektionsbefund: Die Masse des Halstumors ist etwa kindskopfgross, sehr derb anzufühlen, etwas bucklig. Die Schnittfläche des Tumors ist graugelblich. Carotis comm.

ist an der Teilungsstelle vom Tumor eingeschlossen; Intima aber intact. Pharynx, Oesophagus, Larynx und Trachea bieten nichts Besonderes dar. Dünndarmschleimhaut grünlich verfärbt. Dickdarm und Magen intakt. Sektionsdiagnose: Primäres Halscarzinom.

Mikroskopisch: Die exstirpierte Geschwulst besteht in der Mitte aus mässiger Menge von Bindegewebe und dicken Strängen von platten Epithelzellen mit je einem grossen blassen Kerne, in welchem ein Kernkörperchen zu sehen ist. Hochgradige Nekrose in der zentralen Partie der Stränge. Meist aber bildet das Parenchym sehr schmale Stränge, die zwischen die Bindegewebs- und Muskelfasern eindringen. Oft sind die Zellen der Basalschicht cylindrisch und in einer schönen Reihe gegen das umgebende zellarme Stroma angeordnet. Die rezidivierte Geschwulst aber erscheint etwas anders: die Tumorzellen sind hier kleiner als im primären Herde. Kern blasig, relativ gross, ein Kernkörperchen ist nur selten deutlich sichtbar. Die Tumorzellen bilden selten Stränge, sie dringen zwischen die einzelnen Bindegewebsfasern und zerteilen dieselben in ein feines Netz von Interzellularfasern. Mikroskopische Diagnose: Plattenepithelkrebs.

Fall 4. 54 j. Bauer. Vor 1 Jahr bemerkte er einen pflaumenkerngrossen Knoten am rechten Halse, genauer an der Mitte des rechten Kopfnickers. Dabei keine Schmerzen. Der Tumor war frei beweglich unter der Haut. Seit 50 Tagen hat sich dieser merklich vergrössert. Keine Schluck- und Atembeschwerden. Kein Magensymptom, abgesehen ab und zu auftretendes Vollgefühl. Status präsens: An der Mitte des rechten Kopfnickers findet man eine hühnereigrosse Geschwulst von sehr harter Konsistenz. Die Haut darüber ist inspektorisch nicht verändert, palpatorisch aber leicht mit dem Tumor verwachsen. Mit der Tiefe ist er fest verwachsen. Die Begrenzung gegen die Umgebung nicht scharf. Keine Druckschmerzen, keine Fluktuation. Etwas nach hinten von diesem

Fig. 1.



Fall 4. 160 ×. Perlenbildung.

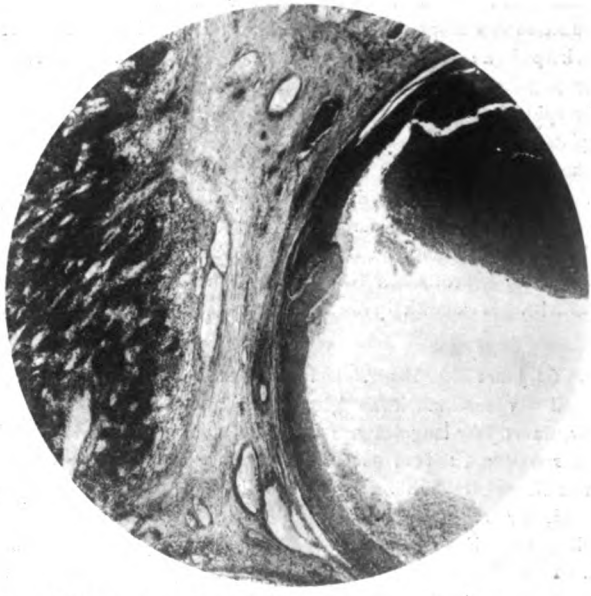
Tumor sieht man einen anderen bohnengrossen, ziemlich gut beweglichen, ebenfalls harten Knoten. Nase, Mund und Rachen frei. Operation: Exstirpation des Tumors mit partieller Resektion des Kopfnikers, der Vena jug. int. und kleiner Nervenäste.

Mikroskopisch: Epithelzellnester im allgemeinen schmal. Am Rande sind die Zellen in der Regel cylindrisch und regelmässig angeordnet; sonst sind sie entweder rundlich oder spindelförmig mit relativ spärlichem Protoplasma. An einigen Stellen sind sie deutlich platt, kernchromatinarm, protoplasmahell, von deutlicher Zellgrenze. und bilden nicht selten koncentrische Perlen. Reichliche typische und atypische Mitose und Riesenkernbildung. In der Mitte relativ dicker Stränge, bisweilen nahe den Rändern, befinden sich von zahlreichen Leucocyten durchsetzte nekrotische Herde. An einigen Stellen ist der grösste Teil der Zellstränge an der Nekrosenbildung beteiligt, und das Stroma bildet direkt die Wand der nekrotischen Höhle. Das Stroma selbst ist zellreich, stellenweise kleinzellig infiltrirt. Mikroskopische Diagnose: Plattenepithelkrebs mit spärlichen Perlen.

Fall 5. 62 Jahre alter Bauer. Keine hereditäre Belastung in bezug auf Geschwülste. Der Patient selbst von Kindheit an ganz gesund. Im 20. Lebensjahre bekam er ein Penisgeschwür, das 1 Jahr lang dauerte; keine Bubonen und kein Haarausfall. Jetziges Leiden: Vor 6 Monaten fand der Patient einen pflaumenkerngrossen Tumor am linken Halse, der von einem Arzt mit Salbe erfolglos behandelt wurde. Nach etwa 3 Wochen vergrösserte sich der Tumor merklich und lokale Hitze trat hinzu. Nach weiteren 10 Tagen Incision, aber keine Eitermasse. Erst 3 Tage später begann seröse Flüssigkeit auszufliessen. 1 Woche nach dieser Incision unterzog sich der Patient dem zweiten Einschnitt: kein Eiter. Die Anschwellung verkleinerte sich, aber verschwand nicht. Seit 1 Monate wieder rasches Wachstum. Seit 3 Jahren klagt der Patient über Schmerzen in der Magengegend nach reichlichem Essen, dabei kein Erbrechen. Das Leiden pflegt durch Hungerkur von einigen Tagen zurückzugehen, aber wiederholt sich jährlich 5 bis 6 Male. Der letzte Anfall fand vor 10 Tagen statt. Status präsens: Mund, Nase und Rachen frei. Am linken Halse, an der Mitte des Kopfnickers sieht man einen kindskopfgrossen Tumor, an dessen Oberfläche sich ein taubeneigrosses mit rötlich bräunlicher Kruste bedecktes, leicht blutendes Geschwür befindet. Konsistenz hart, grobhöckrig, mit der Unterlage fest verwachsen, leicht druckempfindlich. Operation und Verlauf: Der grösste Teil des Tumors wurde mit der erkrankten Hautpartie entfernt. Die Geschwulst war mit der Carotis int., ext., comm. und Vena jug. int. fest verwachsen, so dass diese nach doppelseitigen Unterbindungen mitentfernt werden mussten. Den N. vagus konnte man abpräparieren. Die umgebenden Lymphdrüsen waren vielfach angeschwollen. Doch wurde ein Teil dieser Drüsen und des Tumors wegen des schlechten Zustandes des Patienten bei der Operation zurückgelassen. Nach einiger Zeit traten Schluckbeschwerde und Schweratmigkeit auf. Während die letztere bald zurückging, nahmen die Schluckbeschwerden immer mehr zu. Beim Entlassen aus dem Spital, das ca. 1 Monat nach der Operation geschah, bemerkte man schon eine daumenspitzgrosse Recidivgeschwulst nahe dem sternalen Ende der linken Clavicula.

Mikroskopische Untersuchung: Der Tumor besteht aus einer mässigen Menge Bindegewebe und dicken Epithelzellnestern, die vielfach miteinander anastomosierend ein dichtes Netzwerk bilden. Die Zellen sind sehr polygonal, meist chromatinreich und dicht nebeneinander gereiht. In vielen Fällen sind sie deutlich platt und mit grossem, granuliertem Zelleib und je einem centralen blasigen Kern versehen. Mitose und Riesenkerne sind reichlich zu finden. Einige Rundzellen durchsetzen die Epithelstränge. Bei dicken Zellnester ist die Nekrose eine unverkennbare Erscheinung. An einer Stelle ist

Fig. 2.



Fall 5. 20 ×. Lymphdrüsenmetastase mit einer grossen Erweichungshöhle.

diese Erweichungshöhle linsengross und mit einer gleichhohen Epithelschicht tapeziert. Das Strome ist lockeres oder straffes Bindegewebe, das zuweilen schleimig entartet ist. Rundzelleninfiltration ist spärlich nachweisbar. Auch Riesenzellen sind vereinzelt im Stroma zu treffen. Die mitexstirpierte Submaxillarspeicheldrüse und Haut zeigen keinen Zusammenhang mit dem Tumorparenchym. Die metastatische Lymphdrüse enthält ein sehr zellenreiches Carzinom von gleichem Zellcharakter. Mikroskopische Diagnose: Plattenepithelkrebs.

Fall 6. 56 jähriger Mann. Jetziges Leiden: Vor 5 Monaten fand Pat. einen daumenspitzgrossen Tumor hinter dem rechten Kieferwinkel unter der Haut, der schon nach 1 Monate Hühnereigrösse erreichte, und gleichzeitig begann der Tumor spontan zu schmerzen. Allgemeine Abmagerung seit dem Anftreten des Tumors. Status präsens: Man sieht am rechten Kieferwinkel eine von hinten nach vorn unten bis über den unteren Rand des Schildknorpels reichende, überfaustgrosse, im grossen und ganzen ovale Geschwulst, die mit der Haut und der Unterlage fest verwachsen ist. An der Oberfläche befindet sich ein taubeneigrosses Geschwür von hochrotem Grunde, dessen Umgebung ebenfalls gerötet ist. Konsistenz sehr hart. Sehr starke Druckschmerzen. Nase, Mund und Rachen frei. Behandlung und Verlauf: Exstirpation der Tumormasse mit der bedeckenden Hautpartie. Die Geschwulst war mit den grossen Halsgefässen und Nerven so fest verwachsen, dass dieselben hätten mitentfernt werden müssen, um radikale Heilung zu erzielen. Der schlechte Zustand des Patienten aber erlaubte das nicht, und etwa ⅓ der Geschwulstmasse wurde zurückgelassen. Nach der Operation verschlimmerte sich der Zustand, und der Kranke erlag am 4. Tage post operationem. Sektion nicht ausgeführt.

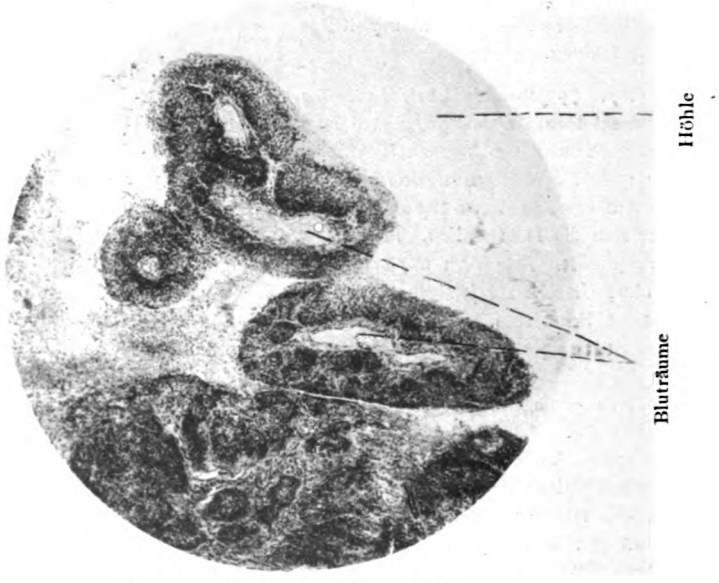
Mikroskopisch: Der Tumor ist sehr reich an Epithelzellen, die in sehr verschieden dicken Strängen oder Haufen untereinander verbunden sind. Die Zellen selbst sind verschieden gestaltet. An der Grenze gegen das Stroma sind sie mehr cylindrisch und in guter Ordnung angereiht, ähnlich den Basalzellen der Haut. Nach dem Innern der Zellnester zu vergrössern sie sich zu deutlich begrenzten Plattenzellen mit hellen Protoplasma und grossem, blasigem Kern. Sehr viele Mitosen und epitheliale Riesenzellen mit oder ohne mitotische Figuren. In seltenen Fällen kommen einem koncentrische Perlen innerhalb der Stränge zu Gesicht, während in den meisten sich hier Nekrose findet. Die Nekrosenbildung ist bei diesem Fall sehr ausgedehnt, und an vielen Stellen ist der ganze Zellstrang dem Zerfall anheim gefallen, sodass man an solchen Stellen eine rötlich amorphe Masse in der Mitte des Stromas findet. Das Stroma selbst ist zellenreich und kleinzellig infiltriert. Was aber in diesem Fall auffallend ist, ist der Reichtum an Blutgefässen. Sie sind alle sehr dünnwandig und weit, meist von einer Endothelschicht begrenzt und kommen der Basalschicht der Epithelnester so nahe, dass, wenn ein Epithelstrang um einen Blutraum einen Mantel bildet, es bei flüchtigem Hinsehen wie ein Peritheliom aussieht. Die Kapsel ist von sehr vielen eosinophilen und Plasmazellen durchsetzt, auch Rundzellen sind in mässiger Anzahl oft in Haufen zu finden. Mikroskopische Diagnose: Plattenepithelcarzinom mit spärlichen Perlen und reichlicher Gefässentwicklung.

Fall 7. 79 jähriger Bauer, keine hereditäre Belastung. Vor 10 Jahren litt er an einem Bauchleiden, das mit Schmerzen in der rechtsseitigen Oberbauchgegend einherging und erst nach etwa 100 Tagen mit Abschuppen des ganzen Körpers heilte. Jetziges Leiden: Vor 2 Monaten merkte Pat. einen daumenspitzgrossen Tumor am rechten Halse. Anfangs sass dieser tief unter der Haut, aber bald trat Verwachsung ein, und es verfärbte sich die Haut rötlich. Seither hat sich der Tumor allmählich nach vorn und unten vergrössert. Angeblich war er einmal etwas grösser als jetzt, verkleinerte sich aber später ohne Ursache zur jetzigen Grösse. Bis jetzt fast schmerzlos, nur mitunter fühlt der Patient Schmerzen beim Schluckakt. Niemals lokale Hitze und kein allgemeines Fieber. Status präsens: Man findet eine rötliche ovale Vorwölbung im Verlauf des rechten Kopfnicker, deren oberes Ende bis zur Höhe des Zungenbeinkörpers und unteres Ende einfingerbreit oberhalb des Sternoclaviculargelenks reicht und im ganzen gänseeigross ist. Nahe dem unteren Pol befinden sich 2 kleine geschwürige Partien, aus welchen seröse, leicht getrübte Flüssigkeit heraustropft. Die Sonde aber führt nur etwa einen halben Millimeter tief und zeigt keine Höhlenbildung an. Die übrige Partie der bedeckenden Haut ist grösstenteils mit der Tumormasse verwachsen und rötlich und ödematös. Mit dem Kopfnicker ist der Tumor fest verwachsen, sodass die Beweglichkeit nach oben und unten aufgehoben, aber nach beiden Seiten noch mässig erhalten ist. Mit dem Kehlkopf und der Trachea ist die Geschwulst auch fest verwachsen und bewegt sich beim Schluckact mit. Konsistenz überall elastisch derb. Keine Druckschmerzen. Lokale und entfernte Drüsen nicht merklich angeschwollen. Mund, Nase und Rachenhöhle frei. Stimmband rechts Medianstellung, sonst die oberen Luftwege bis zu den Bronchien und Oesophagus ganz frei von krankhaften Veränderungen, was durch die Autoskopie bestätigt worden ist, wofür ich Herrn Professor Dr. Kubo, dem Director der laryngologischen Abteilung bestens danke. Magensaftuntersuchung und Röntgenschatten nach dem Essen von Bismutbrei gaben keinen positiven Grund für die Annahme eines Magencarzinoms Behandlung und Verlauf: Exstirpation des Tumors mit dem verwachsenen Hautstücke. Die Ablösung des Tumors von Kehlkopf, Carotis comm. und N. vagus war schwer, doch möglich. Excision der Vena jug. int. und anderer kleinen

Halsvenen; M. sternocleidomastoideus, M. sternohyoideus und M. sternortyreoideus mussten ebenfalls reseziert werden. Die Gland. thyreoidea war leicht zu isolieren. Mehrere lokale Lymphdrüsen waren bis bohnengross angeschwollen, hart und z.T. mit dem Tumor verwachsen. Verlauf glatt, und der Kranke wurde nach etwa 2 Wochen entlassen.

Makroskopisch: Die Tumormasse ist von einer ziemlich dicken Kapsel umhüllt, in deren Mitte sich eine durch papillösfetzige Excrescenzen stark verengerte Höhle befindet. Die Geschwulstmasse selbst ist weisslich markig und mit vielen weisslich gelben bis reiskorngrossen nekrotischen Herden versehen. Mikroskopisch: Man findet eine lang gestreckte und unregelmässig gewundenen Spalte im Tumorinnen, die in die makroskopisch sichtbare centrale Höhle einmündet. In dieser Spalte und Höhle befindet sich stellenweise eine blassrötliche granulierte Masse mit Leucocyten und abgestossenen Epithelzellen. Die Wandbekleidung besteht aus 10 bis 20 Reihen von grossen Epithelzellen mit grossen, blasigen Kernen. Direkt dem Lumen zugekehrt sind die Zellen platt,

Fig. 3.



Fall 7. 45 x. Papillomatöser Krebs.

gross und hell, Kern chromatinarm; zuweilen sind sie an der freien Oberfläche stark abgeplattet. Deutliche Verhornung ist nicht zu finden. An der Basis der Epithelschicht sind die Zellen cylindrisch, chromatinreich und dicht nebeneinander gereiht. Das Stroma ist nur in kleiner Menge vorhanden und teilt das Parenchym in ziemlich dicke papilläre Windungen. Sehr oft ragen die Bindegewebspapillen mit dicker Epithelbekleidung in die Spalte oder Höhle hinein und zeigen so das Bild eines Papilloms. Einzelne Papillen enthalten dünnwandige Bluträume, und wenn das Stroma zwischen denselben und der Epithelschicht zu wenig vorhanden ist, sieht es im Querschnitt wie ein Angiosarcom aus. Das Stroma selbst ist stark von verschiedenen Leucocyten, besonders aber von Rundzellen

und Plasmazellen infiltriert; auch Riesenzellen sind nicht selten zu treffen. Ferner sieht man reichliche epitheliale Zellnester im tiefen Gewebe, die vielfach mit einander verbunden sind. Die Kapsel ist blutgefässreich und mit Rundzellen infiltriert, die sich oft haufenweise ansammeln. Viele eisenhaltige, braune Pigmentschollen und pigmenthaltige Zellen sind in der Umgebung der Gefässe nachzuweisen. Auch sind reichliche elastische Fasern in der Kapsel zu konstatieren. Hautpapillen sind verlängert, doch ohne Zusammenhang mit dem Tumorparenchym. Die metastatischen Drüsen sind von vielen Zellnestern aus Plattenepithelien durchsetzt, welche in der Mitte deutliche Verhornung, nicht selten in Form von Perlen, zeigen. Mikroskopische Dignose: Papillomatöses, verhornendes Plattenepithelcarzinom um eine Spalte mit reichlicher Gefässneubildung.

Fall 8. 61 Jahre alter Kaufmann. Hereditäre Belastung nicht nachweisbar. Im 35. Lebensjahre litt der Pat. an Typhus abdominalis, vor 30 Jahren an Tripper. Jetztiges Leiden: Vor 4 Monaten bekam Pat. einen Schlag anf die Gingiva des Unterkiefers. Nach ca. 1 Monate bekam er diffuse Anschwellung in der linken Kieferwinkel- und Unterkiefergegend, die sich mit der Zeit vergrösserte und schon nach 2 Monaten Gänseeigrösse erreichte. Von einem Arzt wurde er mit der Diagnose eines malignen Tumors unserer Klinik überwiesen. Die Geschwulst hat bis jetzt keine nennenswerte Beschwerden gemacht. Lokalbefund: Man sieht eine apfelgrosse Geschwulst in der linken Submaxillargegend. Haut gespannt, zum Teil gerötet und mit dem Tumor verwachsen. Die Geschwulstmasse, deren grösserer Teil hinter dem Unterkiefer und deren kleinere Partie aber über demselben sitzt, ist mit diesem Knochen fest verwachsen. Auch gegen die Muskulatur und den Kehlkopf ist die Geschwulst unverschieblich verwachsen. Konsistenz elastisch hart, keine Druckschmerzen, kein Pergamentknittern. Keine secundäre Knoten in der Nachbarschaft zu fühlen. Mund-, Rachen- und Nasenhöhle intakt. Behandlung und Verlauf: Operative Entfernung der zu beiden Seiten des Unterkiefers befindlichen Geschwulst. Abkneifen des afficierten Kieferteils. Naht mit partieller Tamponade. Entlassen mit Granulationswunde am 13. Tage post operat. Wiederaufnahme nach ca. 2 Monaten mit lokalem Recidiv. Die Operationswunde war ganz geheilt. Am Kieferrand sieht man eine taubeneigrosse unregelmässig höckrige Geschwulst, die mit der Haut und dem Knochen fest verwachsen ist. Die Schleimhaut des Mundbodens intakt. Doch besteht in der Muskulatur Infiltration und leichte Druckempfindlichkeit. Heraussägen des erkrankten Kieferteils mit der Geschwulst zusammen ausgeführt, da man sie andernfalls nicht hätte radical entfernen können. Die zurückgelassene Partie wurde mit Pacquelin termokauterisiert. Entlassen nach 2 Wochen mit rasch wachsendem Tumor.

Makroskopisch: Der Tumor ist an der Schnittfläche von feinen fibrösen Zügen durchzogen und mit vielen miliargrossen nekrotischen Pünktchen versehen. Die eigentliche Submaxillardrüsensubstanz ist wie eine Kappe auf einer Ecke des Tumors angeheftet. Die Grenze zwischen beiden Substanzen ist ziemlich scharf. Mikroskopisch. Stromareiches Carzinom mit vielen typischen und atypischen Mitosen. Es besteht aus Plattenepithelzellen von grosser Gestalt und ist mit einem blassen Kerne versehen. Konzentrische Anordnung und Perlenbildung nicht nachweisbar. Das Parenchym hat eine starke Neigung zur Nekrose und nicht selten ist der ganze Zellstrang in Zerfall begriffen, wodurch nur eine rötliche amorphe Masse zurückgeblieben ist. An einzelnen Stellen wachsen die Tumorzellen infiltrierend zwischen die einzelnen Bindegewebsfasern hinein. Das Stroma ist grobfaseriges Bindegewebe und reich an Bindegewebskernen und Plasmazellen. Zuweilen ist dies mit den in der Umgebung liegenden Epithelzellsträngen auch nekrotisch, in anderen Fällen deutlich schleimig entartet. Was das eigentliche Speicheldrüsengewebe anbetrifft, so verhält sich dies ganz passiv. An der Grenze zwischen der Drüse und dem

Tumor ist das Interstitium stark von Rund- und Plasmazellen infiltriert. Einzelne Acini rücken weit aus einander, die Lumen verkleinern sich, die Zellenreihen werden unregelmässig, um endlich zu verschwinden. Die Ausführungsgänge degenerieren in gleichartiger Weise. Nirgends sind Wucherungsprozesse von seiten der Drüsenepithelien zu finden. Auch ist kein Zusammenhang zwischen den Epithelien des Tumors und denen der Drüsen zu konstatieren. Der recidivierte Herd ist reich an Tumorzellen, sonst ganz wie der primäre Tumor. Mikroskopische Diagnose: Plattenepithelkrebs.

Zusammenfassung.

Aus den beschriebenen Fällen geht klar hervor, dass es sich bei allen um sog. branchiogene Carzinome handelt. Mit den von Lorenz gesammelten 64 Fällen und dem später publizierten Fall von Kolaczek gibt es also im ganzen 73 Fälle von dieser Geschwulst. Aus dieser Zahl jedoch müssen einige als verdächtig oder ungenügend beobachtet ausgeschieden werden, so der Fall von Brünet, bei dem durch Sektion ein Cylinderzellencarzinom am Magen gefunden wurde und Fall 1 und 2 von Lorenz, bei welchen keine mikroskopische Untersuchung ausgeführt worden war. Wenn man diese Fälle ausschaltet, so sind 70 Fälle von branchiogenem Carzinom bis jetzt bekannt gemacht worden.

Lorenz hielt einen solchen Tumor für unsicher, der mit Submaxillarspeicheldrüse verwachsen war, wie z.B. Fall 5 von Perez. Mein letzter Fall entwickelte sich in der Submaxillargegend, und der Tumor war mit der Speicheldrüse dort fest verwachsen. Bei diesem Fall aber ist die Grenze zwischen dem Tumor und der Speicheldrüse schon makroskopish ziemlich deutlich, und mikroskopisch konstatiert man keinen Wucherungsprozess in der Speicheldrüse, im Gegenteil Druckatrophie. Demnach ist klar, dass die Speicheldrüse erst sekundär durch den Krebs, der sich in der Umgebung entwickelte, angegriffen wurde.

Wenn sich der Krebs auch in der Submaxillardrüsensubstanz entwickelte, so ist noch nicht bewiesen, dass das gegen die branchiogene Abstammung der Epithelzellen spricht, soweit er aus Plattenepithelien besteht. Ich will den Grund hierfür unten auseinander setzen.

Wenn auch das Vorkommen von Plattenepithelien in den Speicheldrüsengeschwülsten von v. Volkmann und Borst, den Hauptvertretern der Hypothese der endothelialen Abstammung der sog. Mischgeschwülste der Speicheldrüsen, negiert oder für zweifelhaft gehalten worden ist, so zweifeln doch jetzt viele Forscher auf Grund

des Auftretens von echten Perlen, Riff- und Stachelzellen nicht mehr an diesem Vorkommen. Über die Genese dieser Plattenepithelien sind die Ansichten weit geteilt. Während Cohnheim, Birch-Hirschfeld und König früher eine Keimabsprengung beim Schliessen der Kiemenspalten annahmen, welcher Anschauung sich neuerdings Cunéo und Veau, Fredet und Chevassu und Wood angeschlossen haben, vermutet Hinsberg denselben Prozess aus der Speicheldrüsenanlage in sehr früher Embryonalzeit, und die Plattenepithelien erklärt er entweder als eine Art atavistischer Metaplasie des Drüsenepithels in sein Muttergewebe, das Ektoderm, oder durch Einbeziehung von Zellen der Trommelfellanlage.

Wilms, der bekanntlich die kompliciert gebauten Geschwülste im allgemeinen auf undifferenzierte Keime in der frühesten Embryonalzeit zurückführt, nimmt die Keimversprengung in einer Periode an, wo das Ektoderm der Mundregion noch die Fähigkeit hat, sowohl Epidermis als auch Mundschleimhaut zu bilden und das Mesenchym die Fähigkeit, sich zu den verschiedenen Bindesubstanzen zu differenzieren.

Diese Theorie Wilms' hat viele Anhänger gefunden. Doch scheint uns die der Kiemenentwicklungsstörung wahrscheinlicher, da Wood eine Beobachtung machte, bei der eine Mischgeschwulst der Parotis, die aus Knorpel, Schleimgewebe und Epithelsträngen mit reichlichen Hornperlen, Riff- und keratohyalinhaltigen Plattenepithelzellen bestand, mit einer angeborenen Ohrfistel und einem gestielten Fibrochondrom der Wange, also mit Bildungen, die sicher auf abnorme Vorgänge bei der Kiemenbildung zurückzuführen sind, kombiniert war. Cunéo und Veau haben vorgeschlagen, die Mischgeschwülste der Speicheldrüsen, die schon Birch-Hirschfeld als branchiogene Tumoren bezeichnet hatte, „Branchiom" zu nennen.

Daraufhin halte ich die Fälle von Perez, Gussenbauer, sowie meinen Fall 8 auch für branchiogenes Carzinom, zumal da die Lokalisation dieses Tumors, wie aus der Entwicklungsgeschichte ersichtlich ist, in ziemlich weiten Grenzen schwanken darf.

Bei meinen 8 Fällen ist die Diagnose meist eine wahrscheinliche: nur Fall 3 wurde durch die Sektion, Fall 1 durch den Bau und Verlauf und Fall 7 durch den Bau allein sicher gestellt. In der Literatur sind bis jetzt 28 Fälle von branchiogenem Carzinom durch Sektion, Bau und Verlauf nach der Operation (Rezidivfreiheit länger als 1 Jahr) sicher diagnostiziert worden, wozu meine 3 Fälle kommen, sodass sich die Gesamtzahl auf 31 beläuft.

Der Tumor greift viel häufiger Männer als Frauen an. Die Literatur zeigt uns, dass nur 3 Fälle (Brünet, Jacobson und Mescquita und Kolaczek) bei Frauen beobachtet worden sind. Bei uns gibt es nur eine Frau gegen 7 Männer, sodass im ganzen 4 Frauen 65 Männern gegenüberstehen, das Verhältnis also 1:16.5 beträgt. (In einem Fall ist das Geschlecht nicht angegeben).

Was das Ater anbelangt, so ist nach der Statistik von Lorenz das 6. Decennium am bevorzugsten (19 unter 56 Fällen), dann das 5. (16 Fälle) und das 7. (12 Fälle). Unter meinen 8 Fällen sind 7 im 6. Decennium (nach europäischer Weise der Alterszählung). Das Zahlenverhältnis dieses Jahrzehntes gegen die übrigen war von 19:56 zu 26:64 gesteigert. Nur 1 Fall stand ausserhalb dieses Decenniums, d.h. im relativ seltenen 8. Decennium.

Über die Häufigkeit des Leidens möchte ich hier kurz Folgendes erwähnen. Als v. Volkmann die Genese der Affektion zuerst den Kiemenresten zuschrieb, sagte er, „Sie ist offenbar die seltenste," da er im Laufe von 10 Jahren nur 3 Fälle beobachten konnte. Von damals bis jetzt d.h. in 32 Jahren wurden auch nur 65 Fälle von sog. branchiogenem Carzinom veröffentlicht. Meine Fälle sind jedoch im Laufe der letzten 8 Jahre (seit Eröffnung der Klinik von Prof. Nakayama) beobachtet worden. So scheint es mir, dass das Leiden nicht so selten ist wie man früher gedacht hat.

Histologisch sind meine Fälle alle Plattenepithelcarzinom mit oder ohne Perlenbildung, und alle waren, wie bekannt, stark zur Nekrose geneigt. Was aber mich besonders interessiert, ist die reichliche Gefässentwicklung in den Fällen 1, 6 und 7. Diese Gefässe sind grösstenteils nur mit einer Schicht Endothel bekleidet und finden sich in den bindegewebigen Tumorteilen oder in der Kapsel. In der Tumormasse treten sie in die Papillen hinein und dringen fast bis zur Epithelschicht vor. Der Querschnitt einer solchen Papille sieht beim flüchtigen Hinsehen wie ein Peritheliom aus. Bei genauer Untersuchung gibt es aber immer einige Schichten lockeren Bindegewebes zwischen den Endothelien und den Epithelmanteln. In den Fällen, wo viele Bluträume nebeneinander vorkommen, trennen die Septen dieselben nur unvollständig von einander, wie beim cavernösen Angiom. Ferner ist es ziemlich auffallend, dass sich auch in der Kapsel dünnwandige Bluträume zusammen mit den dilatierten und geschlängelten Arterien befinden.

In der mir zugänglichen Literatur war zweimal (Brünet und

Kolaczek) die Rede von abnormen Gefässneubildungen. Veau, der die Tumorbestandteile in 3 Komponenten, nämlich Epithel, Bindegewebe und Gefäss einteilte und sich ausführlich mit jedem Element beschäftigte, sagte nichts über diese Erscheinung. Bei Brünet waren die Blutgefässe von einem dickem Epithelmantel umgeben, wie bei meinem Fall 7, nur mit dem Unterschied, dass bei jenem das Verhältnis zwischen Tumorzellen und Blutgefäss so innig war, dass nur eine Endothelschicht sie von einander trennte, das ganze also dem Peritheliom noch ähnlicher sah als es bei mir der Fall war. Trotzdem unterschied Brünet seinen Tumor vom Peritheliom durch die scharfe Begrenzungslinie des Tumorparenchyms gegen das umgebende Stroma. Kolaczek fand, dass das Bindegewebe überall sehr zahlreiche Gefässe enthielt, unter denen besonders die dünnwanndigen und die Kapillaren stark erweitert und mit Blut angefüllt waren. An mehreren Stellen waren die weiten, blutstrotzenden Gefässe so zahlreich und die bindegewebigen Zwischenleisten so schmal, dass das Bild eines cavernösen Angioms entstanden war. In der Nähe wurde reichliches Hämosiderin gefunden.

Die Deutung dieses Befundes ist bei den beiden Autoren verschieden. Brünet vermutet, dass die Epithelzellen hier im Fötalleben durch die innige Beziehung zu den Scheiden der grossen Halsgefässe sehr frühzeitig in die Gefässscheiden durchgebrochen sind, um sie herum einen günstigen Boden zur Propagation gefunden und denselben nicht mehr verlassen haben. Die Annahme mag das sehr innige Verhältnis des Tumorparenchyms zu den Gefässen erklären. Dann aber muss der Tumor die grossen Halsgefässe entlang einen langen Strang oder eine Scheide um dieselben bilden, nicht aber einen zirkumskripten Knoten. Ausserdem berührt Brünet überhaupt nicht die abnorm reichliche Entwicklung der Gefässe, die ebenso wichtig wie die Lage derselben ist.

Anderer Ansicht ist Kolaczek. Er fand zuweilen Zellenreichtum im Bindegewebe, wie bei Granulationsgewebe, was er dem abnormen Wachstumsreize des Parenchyms zuschrieb. So deutet er die Gefässneubildungen als die Folge dieses Reizes. Diese Erklärungsweise ist nicht passend für seinen Befund, weil er mitteilte, dass die Gefässvermehrung in einer zellarmen Stromapartie geschieht. Seine Annahme gilt also nicht nur für allgemein, sondern nicht einmal für seinen eigenen Fall.

Die histologischen Befunde meiner Fälle sprechen gegen diese

Annahmen. Im Fall 7 sieht man zwischen Tumorzellen und Gefässendothelien konstant eine Schicht lockeren Bindegewebes, das nach Brünet ein sehr bevorzugter Infiltrationsraum für das Carzinom sein soll. Anderseits hat die Gefässwucherung mit der entzündlichen Veränderung nichts zu tun, wie Kolaczek behaupten wollte. Nach meiner Auffassung ist die Gefässwucherung nur eine Begleiterscheinung des raschen Wachstums des Tumors. Starke Erweiterung und Füllung der Arterien in der Kapsel mit Neubildung dünnwandiger Bluträume zeigen beim Fall 1, dass der Tumor eine grosse Menge von Ernährungsflüssigkeit in Anspruch genommen hat. Ferner ist beachtenswert, dass der Tumor auch klinisch sehr rasch wuchs, indem er im Laufe von 4 Monaten schon Faustgrösse erreichte und ulzerierte.

Histogenese.

Wie ich schon zu Beginn dieser Arbeit kurz andeutete, wurde die Genese dieses Tumors erst durch v. Volkmann klargestellt.

Schon im nächsten Jahr der Publikation von v. Volkmann wandte sich Guttmann, der Gelegenheit hatte einen Fall von primären Halscarzinom zu untersuchen, gegen Volkmann. Er vermutete, dass das Carzinom von einer Nebenschilddrüse ausgegangen sei, nannte es deshalb Struma accessoria carcinomatosa und glaubte, der Nebensehilddrüse eine prinzipielle Bedeutung für die Entstehung des primären Halscarzinoms beimessen zu müssen.

Für Guttmanns Fall mag es vielleicht richtig sein. Die Verallgemeinerung seiner Annahme aber auf alle primären Halscarzinome ist sicher zu dogmatisch und falsch. Das Carzinom der Nebenschilddrüse ist eine vom branchiogenen Krebs unabhängige Krankheit, die in der Regal mikroskopisch deutlich sich abgrenzen lässt. Die Fälle von Bruns, Silcock, Richard etc. bestätigen die Richtigkeit der branchiogenen Theorie. Sie sahen Carzinomentwicklung aus präexistierten Halscysten, deren branchiogene Natur von jener wohl bekannt war.

Auch bezweifelt Gussenbauer die branchiogene Entstehung von folgenden Gründe: 1. Es fehlen in den betreffenden Fällen stets die normalerweise auf der V. jug. int. vorkommenden Lymphdrüsen. 2. Er fand in der Cystenwand echte Lymphfollikel, manchmal sogar Lymphdrüsen. 3. Ausserdem glaubt er an gewissen Präparäten direkte Übergänge der Lymphzellen in Epithelien gesehen zu haben.

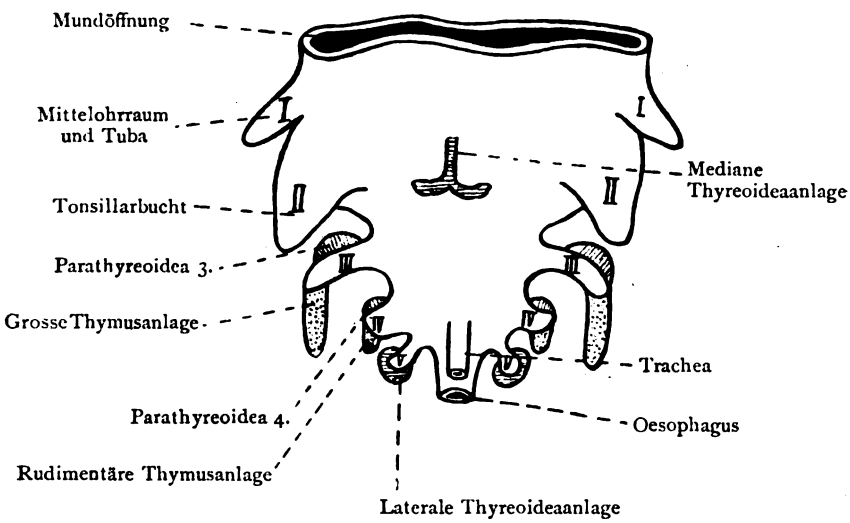
Eine solche Umformung würde aber nicht nur unseren pathologisch-anatomischen Anschauungen durchaus widersprechen, sondern auch der Remakschen Theorie, dass nämlich nach Ausbildung der drei Keimblätter eine weitere Metaplasie ihrer Elemente nicht mehr stattfindet. Perez stellt sich daher auf den Standpunkt, dass man eine Versprengung von Epithelien annehmen müsse, wenn ein Epithelialtumor in einer Gegend entsteht, wo normalerweise Epithel nicht präexistiert, zumal wenn in dieser Gegend komplizierte Entwicklungsvorgänge sich abgespielt haben. Er nimmt demgemäss eine Versprengung von Epithelien in eine Lymphdrüse an, eine Möglichkeit, die auch schon Gussenbauer in Betracht gezogen, aber für wenig wahrscheinlich erklärt hatte. Wenn sich auf solche Weise tatsächlich eine Cyste oder ein Carzinom auf der Basis von Lymphgewebe entwickeln sollte, so bleibt es jedoch immer noch eine branchiogene Geschwulst, da die Epithelien am leichtesten vom Kiemenapparat abstammen können, wie Lorenz mit Recht bemerkte.

Neuerdings hat Wenglowski durch eine umfangreiche Untersuchung an Menschenembryonen und Leichen eine etwas andere Ansicht hinsichtlich der Pathogenese der seitlichen Halsfisteln veröffentlicht. Was er über die seitlichen Halsfisteln oder Kiemengangfisteln gesagt hat, kann man auf die Kiemengangscysten und branchiogenen Carzinome anwenden, da den genetischen Zusammenhang dieser 3 Kranhkeiten jetzt niemand mehr bezweifelt. Er wirft zuerst folgende Fragen auf: Warum ist die Pathogenese der mittleren Halsfisteln von der seitlichen so verschieden, trotz Übereinstimmung der histologischen Befunde?—Sowohl diese wie jene besitzen ein Lumen von unregelmässiger Form; man findet doppelte, dreifache, ja vierfache Lumina; beide Arten von Fisteln sind ferner mit zylindrischen Flimmerepithelien ausgekleidet, wenngleich man für gewöhnlich daneben auch mehrschichtiges Epithel finden kann. Innerhalb der Wand erwähnter Fisteln stösst man auf lymphoide Follikel, Schleimdrüsen u.a.m. Warum brechen die seitlichen Fisteln nur längs dem medialen Rand des Kopfnickers nach aussen durch? Warum brechen sie ferner bisweilen am Unterkieferwinkel, bisweilen am Sternum durch? Wie kann man die Entstehung derjenigen Fisteln erklären, die z.B. in der Mitte des Halses münden, deren Gang aber seiner Richtung nicht nach oben, sondern vielfach nach unten zum Brustbein nimmt? Um seine Theorie und die Entstehung des in Rede stehenden Leidens klar zu machen, möchte ich das hierhergehörige Embryologische kurz hinzufügen.

Entwicklungsgeschichtliches: In der zweiten Woche des Embryonallebens treten beim Fötus am Kopfdarm die Schlundspalten auf, deren Zahl beim Menschen 5 beträgt. Es bilden sich dabei dieser Zahl entsprechende tiefe Taschen des Entoderms nach aussen hin, denen weniger tiefe Einsenkungen vom Ektoderm her entsprechen. Unter Verdrängung des mittleren Keimblattes kommen sich entodermale Tasche und ektodermale Grube immer näher, bis nur eine dünne, aus diesen beiden Keimblättern gebildete Membran zwischen ihnen besteht, die nur einzureissen braucht, um die Spaltbildung zu einer vollständigen zu machen. Zwischen diesen Kiemenspalten befinden sich, sie von einander trennend, die Schlundbögen, die sich aus einer dem mittreren Keimblatt entstammenden Achse und einer epitheliaren Hülle zusammensetzen, die nach aussen dem Ektoderm, nach innen dem Entoderm entsprechen. In der vierten Embryonalwoche beginnen nun die beiden ersten Schlundbögen schneller zu wachsen als die übrigen. Die Folge ist, dass eine Verschiebung eintritt, dergestalt, dass der vierte Schlundbogen sich in den dritten, dieser wieder in den zweiten usw. einschiebt. Die weitere Folge dieses ungleichen Wachstums ist die Bildung des Sinus cervicalis durch die Annäherung der lateralen Fläche des Halses, der Brust und des 2. Kiemenbogens (nach His), nach Wenglowski aber beteiligt sich, statt des 2., der 3. Kiemenbogen. Wenig später erfolgt die Rückbildung des Kiemenapparates, wobei die Spalten sich schliessen. Aus dem ersten Bogen bildet sich der Unterkiefer, aus den übrigen dreien der Körper, die Hörner des Zungenbeins, Mm. styloidei u. dgl. m. Den Kiemenapparat muss man nach Wenglowski eigentlich zum Gebiet des Gesichtes, nicht aber des Halses rechnen. Das Zungenbein stellt die untere Grenze des Kiemenapparates dar. Während nun das hier so in die Tiefe verlagerte Epithel des Sinusgrundes normalerweise teils verschwindet, teils die Epithelkörperchen bildet, trägt das Ektoderm hauptsächlich der dritten Schlundspalte zur Bildung des Thymus bei, der in Form eines Schlauchs (Ductus thymopharyngeus) sich allmählich kaudalwärts verlängert, und an dessen Ende sich dann der Thymus entwickelt. Dieser Ductus thymopharyngeus obliteriert später wieder, und zwar, wie Wenglowski angibt, von oben her. So bleibt dann die dritte innere Schlundtasche nur im Bereiche des Sinus piriformis oberhalb der Plica nervi laryngei, die vierte im unteren Teil dieses Sinus erhalten (Kostaniecki und Mielecki), während die erste Kiemenspalte den äusseren Gehörgang, die Paukenhöhle und die Tuba

Eustachii bildet. Dagegen kommen die über dem dritten Schlundbogen gelegenen Teile des Sinus cervicalis, sowie die zweite innere lang ausgezogene und mit der vorderen Wand des Sinus cervicalis in Verbindung getretene Kiementasche, von Rabl als Kiemengang bezeichnet, bis auf die Tonsillarbucht und die Rosenmüllersche Grube völlig zum Schwinden und mit ihnen natürlich das sie auskleidende Ektoderm bzw. Entoderm.

Fig. 4.



Schema, das Schicksal der Schlundtaschen zeigend. (nach Broman).

Wenglowski konnte an Leichen zeigen, dass man imstande ist, in jedem 7.–8. Falle, d. i. in 14% der Fälle, im Verlauf vom Schlunde bis zum Brustbein diese oder jene Reste des Thymusdrüsenkanals zu finden. Am häufigsten findet man die unteren Abschnitte der Kanäle, seltener die oberen. Die Überreste des Schilddrüsenkanals, Abkömmling der 4. Kiementasche, kommen äusserst selten vor; Wenglowski fand dieselben unter 150 Präparaten nur zweimal. Diese Reste der Thymus- und Schilddrüsenkanäle stellen abgeschlossene Röhrchen dar, welche mit Flimmerepithel ausgekleidet sind. Auch Partien mit geschichteten Epithel sind vielfach zu finden. Innerhalb der Wände dieser Kanäle befinden sich Schilddrüsen, lymphoides Gewebe u. dgl. m.

Aus diesen Untersuchungsresultaten schliesst Wenglowski, dass die Entstehung der seitlichen Halsfisteln ihren Grund nicht in den Kiemenspalten, sondern in den oben beschriebenen Resten von Kanälen (Thymus- und Schilddrüsenkanäle) hat; d. h. hier muss derselbe pathologische Prozess vor sich gehen wie bei den seitlichen Fisteln. Der Unterschied besteht bloss darin, dass die seitlichen Fisteln hauptsächlich aus den Überresten des langen, massiven Thymusdrüsengangs und bloss in Ausnahmefällen aus dem kurzen seitlichen Schilddrüsengang entstehen. Er schlug also vor, die Benennung „Kiemenfistel" aufzugeben und den alten Namen „seitliche Halsfistel" zu gebrauchen.

Es ist sicher, dass die Wenglowskische Untersuchung auf noch relativ dunkle Gebiete der Chirurgie Licht geworfen hat. Jordan und Volcker stimmen ihm schon bei, indem sie in der neuesten (4.) Auflage des „Handbuch der praktischen Chirurgie" von v. Bruns und v. Bergmann den Namen Kiemengangfistel und -cyste völlig aufgegeben und die neue Benennung Wenglowskis oder „Fistel des Ductus thymopharyngeus" eingeführt haben. Ferner bemerkten sie, dass infolge der neuen Forschungen Wenglowskis der branchiogene Krebs einer gründlicher Revision unterzogen werden müsse.

Bald nach der 2. ausführlichen Publikation Wenglowskis aber wandte Lorenz gegen diese Theorie ein, dass, wenn alle lateralen Fisteln dem Ductus thymopharyngeus entstammen sollen, sich das Vorkommen von Knorpel in den der äussern Mündung nahe liegenden Teilen des Fistelkanals und das bisweilen beobachtete Vorhandensein von Aurikularanhängen an seiner Mündung in keiner Weise erklären lässt. Dagegen sind sie leicht verständlich bei der Annahme ihrer Provenienz aus den Kiemenspalten.

Gegen diesen Einwand hob Wenglowski hervor, dass sich der Knorpeleinschluss immer aus den nahen Beziehungen zwischen dem Ductus thymopharyngeus und dem Sinus cervicalis erklären lasse.

Diese Verteidigung Wenglowskis aber scheint mir nicht befriedigend zu sein. Der Ductus thymopharyngeus ist eine weitere Entodermeinstülpung der dritten Schlundtasche; was innige Beziehung zum Knorpelgewebe besitzt, ist die Schlundtasche selbst. Die Einstülpung in der 2. Ordnung d. h. der Ductus thymopharyngeus dagegen hat nur eine indirekte Beziehung durch Vermittelung der zugehörigen dritten Schlundtasche. So ist in dieser Hinsicht die Annahme der

Kiemenabstammung viel wahrscheinlicher als die der thymopharyngealen Genese.

Die Fistel, die Cyste und das Carzinom, nämlich die in Frage kommenden Krankheiten, tragen oder bestehen aus Plattenepithelien. In der Wand der Fistel und Cyste sind sogar Talgdrüsen, Schweisdrüsen und Haarentwicklung nachgewiesen worden, die alle ektodermale Genese der Epithelien sprechen.

Was die Nomenclatur dieser Krankheitsgruppe, insbesondere der Fistel, anbetrifft, so scheint es mir, dass die Benennung „seitliche Halsfistel" nicht nur überflüssig, sonderen auch unbestimmt ist. Unter dem Wort „branchiogen" oder „branchial" versteht man den ganzen Kiemenapparat und sämtliche aus diesem hervorgehende Gebilde zusammen. Da der Ductus thymopharyngeus ein Abkömmling der dritten Schlundspalte ist, ist er auch ein branchiogenes Organ, und die demselben entstammende Fistel und Cyste, wenn überhaupt Wenglowski's Hypothese bei gewissen Fällen zutreffen sollte, bleiben trotz alledem „branchiogen". So ziehe ich den Namen „branchiogen" vor, zumal da der letztere Ausdruck sehr unbestimmt und auch auf Fisteln anderen Ursprungs anwendbar ist.

Zum Schlusse möchte ich meinem hochverehrten Chef Herrn Generalstabsarzt Prof. M. Nakayama danken für die grosse Hilfe und das grosse Interesse, die er meiner Arbeit hat angedeihen lassen.

* * *

Literaturverzeichnis.

1. Brünet, Das branchiogene Carzinom. Sammlung kl. Vorträge. Nr. 360. 1903.
2. v. Bruns, Das branchiogene Carzinom des Halses. Beitr. z. kl. Chir. Bd. 1. 1885.
3. Birch-Hirschfeld, zitiert in der „Deutsche Chirurgie," Lf. 33. 2. Hälte. 2. Teil. (nach Heinecke).
4. Broman, Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Wiesbaden. 1911.
5. Cohnheim, Vorlesungen über allg. Pathologie. 1882. Bd. 1.
6. Cunéo et Veau, Sur l'origine branchiale des tumeurs mixtes cervicofaciales. Branciomes cervicofaciaux. Congrès international de medicine. 1900.
7. Fredet et Chevassu, Epithélioma branchial intraparotidien. Bull. de la soc. anatom. de Paris. 1902.
8. Gussenbauer. Zur Kenntnis der branchialen Geschwülste. Beiträge zur Chirurgie. Festschrift Billroth. 1892.
9. Guttmann, Zur Entwicklung des sog. branchiogenen Carzinoms. Diss. Berlin. 1883.

10. Hinsberg, Beiträge zur Entwicklungsgeschichte und Natur der Mundspeicheldrüsengeschwülste. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1899. Bd. 51.

11. Joanovicz, Branchiogenes Carzinom und cystische Tumoren des Halses. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 14. 1902.

12. Jacobson and Mescquita, Epithelioma of the neck. Case of the epithelioma of the neck, probably arising in a relic of the branchial clefts. Guy's Hospital reports. 1898.

13. Jordan und Völcker, v. Bergmann und v. Bruns' Handbuch der praktischen Chirurgie. 4. Auflage. 1913.

14. Keibel u. Elze, Normentafel zur Entwicklungsgeschichte des Menschen. Keibel's Normentafel zur Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere. H. 8.

15. Kolaczek, Branchiogenes Cystencarzinom. Beitr. z. kl. Chir. Bd. 90. H. 3. 1914.

16. Kostaniecki u. Mielecki, Die angeborenen Kiemenfisteln. Virchow's Archiv. Bd. 120 u. 121. 1890.

17. Langenbeck, Chirurgische Pathologie der Venen. Archiv f. kl. Chir. Bd. 1. 1861.

18. Lorenz, Das branchiogene Carzinom. Beitr. z. kl. Chir. Bd. 85. H. 3. 1913.

19. Perez, Die branchiogene Carzinome. Ebenda. Bd. 23. 1899.

20. Richard, Geschwülste der Kiemenspalte. Ebenda. Bd. 3. 1888.

21. Silcock, Cystic epithelioma of the neck. British med. journal. 1887.

22. Veau, L'épithélioma branchial du cou. Revue de Chir. 1900.

23. v. Volkmann, Das tiefe branchiogene Halscarzinom. Zentbl. f. Chir. Bd. 9. Nr. 4. 1882.

24. Derselbe, Ueber endotheliale Geschwülste, zugleich ein Beitrag zu den Speicheldrüsen- und Gaumentumoren. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 41. 1895.

25. Wilms, Die Mischgeschwülste. H. 3. Berlin und Leipzig. 1902.

26. Wenglowski, 1. Entstehung der seitlichen Halsfisteln (sog. Kiemengangfisteln). Zentbl. f. Chir. 1908. Nr. 14.

27. Derselbe, 2. Halsfistel und -cyste. Archiv f. kl. Chir. Bd. 98. 1912. u. Bd. 100. 1913.

28. Derselbe, 3. Zur Pathogenese der lateralen Halsfisteln. Bemerkungen zu der Abhandlung von H.E. Lorenz „Das branchiogene Carzinom." Beitr. z. kl. Chir. Bd. 88. H. 3. 1914.

29. Wood, Mixed tumors of the salivary glands. Annals of Surgery. Vol. 39. 1904.

(Aus dem Institute für med. Chemie der Kaiserlichen Universität
Kyushu, Fukuoka.
Director: Prof. Dr. M. Goto).

Über das Kreatin und Kreatinin.

Von

Dr. **Tetsugoro, Takahata.**

Die Frage nach der physiologischen Bedeutung des Kreatins und Kreatinins ist noch heute auf dem Wege der Lösung. ‚Seit Liebig[1] das Kreatin als einen normalen Bestandteil des Muskels und gleichzeitig das regelmässige Vorkommen von Kreatinin im Harn festgestellt hat, hat uns eifrige Forschung und die Verbesserung der Methodik eine gewisse Einsicht in die Bedeutung der beiden Substanzen verschafft.

Das Kreatin und Kreatinin kommen im tierischen Organismus vor, vornehmlich in Muskel, Leber, Hirn und Nierengewebe, sowie im Blute (Beker[2]). Meissner[3] fand, dass beide im Harn der Fleischfresser sowohl als auch in dem der Pflanzenfresser vorhanden sind. Diese zwei wichtigen vom Abbau der Proteine herstammenden Produkte verlaufen nicht häufig bei der fleischlosen Ernährung von der Gesamt-Stickstoffausscheidung abhängig. So glaubte ich immer, dass das Kreatin und Kreatinin für die Tiere von besonderer Bedeutung sein müsse, und so forschte ich, um diese Bedeutung festzustellen. Ich beschreibe ausführlich meine Versuche in folgender Reihe.

Beiträge zum Kreatininstoffwechsel.

Anhang: Die Veränderungen der Kreatininausscheidung bei den Leberkrankheiten von Menschen und Kaninchen.

---

1) Liebig: Oppenheimer; Biochemie III, 1.
2) Beker: Z. f. phys. Chem. **87**, 21 (1913).
3) Meissner: Z. rat. Med. **21**, 191 u. 330 (1868).

Die Abhängigkeit der Kreatin-Kreatininausscheidung von den Fiebermitteln.

Das Verhalten von Kreatin- und Kreatinin bei Gegenwart der Fiebermittel bei der Autolyse.

Der Einfluss der künstlichen Temperaturveränderungen auf die Kreatin- und Kreatininmenge.

Die Veränderungen der Körpertemperatur nach der Kreatin- und Kreatininjection.

Beiträge zum Kreatininstoffwechsel.

Theoretischer Teil.

Man unterscheidet, wie bei den Purinkörpern, beim Kreatin und Kreatinin des Harns einen endogenen vom Körpereiweiss und einen anderen von der Nahrung herstammenden exogenen Anteil.

Die endogene Kreatin-Kreatininausscheidung. Liebig[1] stellte zuerst fest, dass das Kreatin regelmässig im Muskel und als Kreatinin im Harn erscheint. Folin[2] stellte zunächst die Tatsache fest, dass die Kreatininausscheidung beim normalen Menschen bei fleischfreier Ernährung unabhängig von der Gesammt-Stickstoffausscheidung verläuft und für jedes Individuum merklich konstant ist. Die zahlreichen Versuche von Sarokin, Szelkow, Monari, Ringer und van Hoogenhuyze[3] etc. bestätigten Folins Ergebnisse vollständig, und da nach diesen Autoren beim Menschen mit kreatinfreier Nahrung Kreatin im Harn in äusserst geringer Menge ausgeschieden wird, so gilt die konstante Quantität der Kreatininausscheidung auch für das Gesamtkreatinin. Sieht man wie bei den Purinkörpern die Kreatininmenge bei fleischfreier Kost als die normale endogene Kreatininmenge an, so lässt sich für diese Grenzen 0.5 und 2.5 g pro Tag angeben. Während man früher annahm, dass der normale Harn kein Kreatin enthält, ist es in neuerer Zeit durch Folin und Klercker auch im normalen Harn nachgewiesen worden. Selbst bei Säuglingen kommt nach Funaro[4] das Kreatinin im Harn vor, aber im Verhältnis zum Körpergewicht in geringer Menge.

Benedict und Myers[5], Schaffer, Tracy und Clark[6] kamen auf Grund ihrer sehr zahlreichen verschiedenartigsten Untersuchungen zu dem Schluss, dass die endogene Kreatininausscheidung völlig abhängig von Muskelmasse und Körpergewicht verläuft und bei Frauen niedrige Kreatininwerte als bei Männern gefunden werden. Schaffer[7] behauptet, dass man die Kreatininausscheidung bei Frauen mit der bei Männern nur vergleichen könne, wenn das Muskelvolumen und die Fettdeposition die gleichen seien.

---

1) Liebig: a. a. O.
2) Folin: Amer. Jl. of Phys. **13**, 66 (1905).
3) van Hoogenhuyze: Z. f. phys. Chem. **46**, 415 (1905).
4) Funaro: Biochem. Z. **10**, 467 (1908).
5) Benedict und Meyer: Amer. Jl. of Phys. **18**, 377 u. 404 (1907).
6) Tracy u. Clark: Jl. of biol. Chem. **19**, 115 (1914).
7) Schaffer: Amer. Jl. of Phys. **23**, 1 (1908).

Wird in Milligramm die in einem Tag ausgeschiedene endogene Kreatinin-Stickstoffmenge pro 1 Kilogramm ausgedrückt, so nennt man diese Zahl den Kreatininstickstoffkoefficienten. Schaffer[1], Benedict und Myers[2] etc. fanden einen Kreatininkoefficienten von 8–11 normal für Männer, und Tracy und Clark[3] teilten mit, dass der Kreatininkoefficient von Frauen mit kräftiger Muskelmasse dem von Männern gleich sei. Die endogene Kreatininausscheidung ist so gering, dass man sie zahlenmässig überhaupt nicht angeben kann. Aber sie ist relativ gross in der Menstruationszeit, Schwangerschaft und beim Säugling (Krause[4]).

Verhalten der Kreatin-Kreatininausscheidung im Hungerzustande. Während der Harn in der Norm nur sehr geringe Mengen von Kreatin enthält, erscheinen im Hungerzustande wechselnde Mengen davon im Harn beim Hunde, wobei auch der Kreatiningehalt des Harns erhöht ist (S. Weber[5], Scaffidi[6]). Im Hungerzustande fand man beim Menschen eine Abnahme der Kreatininausscheidung, aber gleichzeitig auch eine vermehrte Ausscheidung von Kreatin (Hoogenhuyze und Verploegh, Cathcart[7], Benedict und Myers[8], Diefendorf[9]). Nach Frontali beginnt die Kreatinausscheidung bei hungernden Hunden zwischen dem 4. und 15. Tage, wobei die Ausscheidung des Kreatinins konstant bleibt. Graham und Poulton[10] fanden bei absoluter Carenz nur eine geringe Kreatin-Kreatininvermehrung im Harn, die bei der Bestimmung innerhalb der Fehlergrenze der Berechnung der Scala lag. (auch Mendel und Rose[11], Demant[12]).

Der Einfluss der Körperbewegung auf die Kreatin-Kreatininausscheidung. Vor allem hat C. Voit[13] auf Grund seiner Versuche Vermehrung des Kreatins im Muskel bei Körperarbeit oder Tetanisierung festgestellt, und Nawrocki[14], Graham Brown[15], Cathcart[16] etc. kamen zu ganz ähnlichen Resultaten, dagegen Howell und Duke[17], Mellanby[18] etc. zu entgegengesetzten. Nach Weber führten starke Muskelarbeit bei eben ausreichender Nahrung zu einer Verminderung. Gregor[19] bestätigte die von Voit und Hofmann[20] erzielten Ergebnisse dahin, dass nach Muskelarbeit eine deutliche Vermehrung der Kreatininausscheidung auftritt. Nach

---

1)–3) a. a. O.
4) Krause: Jl. of Phys. **48**, Proc. 41 (1914).
5) S. Weber: Z. f. phys. Chem. **46**, 415 (1905).
6) Scaffidi: Zbl. d. exp. Med. **5**, 19 (1914).
7) Cathcart: Jl. of Phys. **39**, 320 (1909), Bioch. Z. **6**, 109 (1907).
8) Benedict u. Myers: a. a. O.
9) Diefendorf: Amer. Jl. of Phys. **18**, 377 u. 404 (1907).
10) Graham u. Poulton: Jl. of Phys. **49**, Proc. 58 (1914).
11) Mendel u. Rose: Jl. of biol. Chem. **10**, 225 u. 213 (1911).
12) Demant: Z. of phys. Chem. **31**, 381 (1879).
13) Voit: Z. f. Biol. **4**, 77 (1868).
14) Nawrocki: Zbl. f. med. Wissens. 625 (1866).
15) Graham Brown: Bioch. Jl. **4**, 420 (1907).
16) Cathcart: Bioch. Z. **6**, 109 (1907).
17) Howell u. Duke: Amer. Jl. of Phys. **23**, 144 (1908).
18) Mellanby: Jl. of Phys. **36**, 447 (1908).
19) Gregor: Z. f. phys. Chem. **31**, 98 (1900).
20) Hofmann: Virch. Arch. **48**, 358 (1869).

Monari[1] ist das Kreatinin ein Umwandlungsprodukt des Kreatins und wird die Summe beider nach Muskelarbeit stets vermehrt, und zwar betrug bei seinen Versuchen die Summe beider in ruhenden Muskeln 0.331–0.441% (Kreatin 0.23–0.28%, Kreatinin 0,006–0.12%) und in ermüdeten Muskeln 0.548-0.925% (Kreatin 0.13–0.38%, Kreatinin 0.20–0.54%). Die Ansicht über den Zusammenhang zwischen Muskelkreatin und Harnkreatinin ist bei den einzelnen Autoren verschieden. Auf Grund seiner Ergebnisse behauptet Folin[2] sogar, dass ein Zusammenhang zwischen beiden überhaupt nicht bestehe. Eine von Pekelharing und Hoogenhuyze[3] aufgestellte Hypothese über Kreatinbildung ist geeignet, diese Widersprüche aufzuklären. Sie gehen davon aus, dass ein Unterschied anzunehmen ist zwischen der schnellen Muskelkontraktion und jedem andern Spannungszustand der Muskeln, der als Tonus bezeichnet wird. Pekelharing und van Hoogenhuyze, sowie Schaffer neuerdings, stellten daher die Arbeitshypothese auf, dass die Kreatininbildung eine Funktion sei, und Myer und Fine bestätigten diese Hypothese. Schaffer fand bei allen bettlägerigen Patienten die Herabsetzung der Kreatininausscheidung. Hoogenhuyze und Verploegh[4] haben bei ihren Selbstversuchen einen Einfluss der Muskelarbeit, Marschieren etc., auf die Kreatininausscheidung nicht konstatieren können. Pekelharing und Harking[5] konnten bei ihren Versuchen, die sich auf starkes Marschieren erstreckten, auch nicht den geringsten Einfluss auf die Kreatininausscheidung entdecken. Jedoch gelang es ihnen durch mehrstündiges Strammstehen in militärischer Haltung, also durch eine dauernde tonische Muskelkontraktion, regelmässig die Kreatininausscheidung zu erhöhen. Skutetsky[6] fand in einer neueren Arbeit folgende Resultate in pathologischen Fällen. Fieber vermehrt die Kreatininausscheidung. Bei fieberlos verlaufenden Erkrankungen des Centralnervensystems jedoch, die weder mit Steigerung des Muskeltonus noch mit Krämpfen verbunden sind, sind die Kreatininwerte normal oder subnormal. Bei Nervenkrankheiten, die mit erheblicher Muskelarbeit verbunden sind, sind die Werte auffällig gesteigert.

Die exogene Kreatin-Kreatininausscheidung. Gemäss der alten Anschauung, vor der Entdeckung des kolorimetrischen Kreatininbestimmungsverfahrens von Folin, fand man im Harn unter normalen Verhältnissen nur Kreatinin und kein Kreatin. Über das Schicksal von eingeführtem Kreatin weichen die Beobachtungen der verschiedenen Autoren voneinander ab. Folin und Klercker[7] fanden bei der Kreatininausscheidung, indem sie Kreatin per os gaben, in den Versuchen, dass Kreatin selbst nur zum Teil als solches im Harn wieder erscheint, niemals aber als Kreatinin ausgeschieden wird. Bei ungenügender Eiweisszufuhr erscheint weniger Kreatin als bei reichlicher. Kreatin ist demnach nach Folins Ansicht als eine Art Nährstoff anzusehen und Kreatinin dagegen als ein Endprodukt endogener Stoffwechselvorgänge. Seitdem sind mehrere Arbeiten erschienen, die Folins Resultat bestätigen oder widerlegen. Dorner[8] und Lefmann[9] fanden mit der Nahrung zugeführtes Kreatin und Kreatinin beim gut genährten Tiere

1) Monari: Oppenheimer; Biochemie II 2, 271.
2) Folin: Amer. Jl. of Phys. **13**, 45 u. 117 (1905).
3) Pekelharing u. Hoogenhuyze: Z. f. phys. Chem. **64**, 262 u. **69**, 395 (1910).
4) Hoogenhuyze u. Verploegh: ibid. **46**, 415 (1905).
5) Pekelharing u. Harking: ibid. **75**, 207 (1911).
6) Skutetsky: Arch. f. klin. Med. 103 (1911).
7) af Klercker: Bioch Z. **3**, 45 (1907).
8) Dorner: Z. f. phys. Chem. **52**, 225 (1907).
9) Lefmann: ibid. **57**, 476 (1908).

nahezu vollständig wieder, was früher schon Meisserer[1] und Voit festgestellt hatten. Van Hoogenhuyze und Verploegh[2] dagegen fanden bei verschiedenartiger Nahrung einen geringen Teil des eingenommenen Kreatins, bald als Kreatin, bald als Kreatinin im Harn wieder. Weber[3] betont auch, dass bei einem Selbstversuch nach Fleischeinnahme mehr Kreatinin im Harn erschien, als in dieser Form eingenommen worden war, dass also die Vermehrung auf einer Umwandlung von Kreatin in Kreatinin beruhen müsse. Auch Plimmer, Dick und Lieb[4] haben Kreatininvermehrung im Harn unter gleichen Bedingungen bestätigt. Neuerdings berichteten Meyer und Fine[5], dass von dem eingeführten Kreatin 25–80% unverändert im Harn erschien, während 2–10% als Kreatinin ausgeschieden wurde. Wenn sie Kreatinin zuführten, so erschien 77–82% wieder, wobei aber Kreatin nicht ausgeschieden wurde. Towles und Voegtlin[6] behaupteten, dass die zufällige Ausscheidung von Kreatin im Harn nach der Kreatininzufuhr und die Vermehrung des Harnkreatinins nach der Kreatineinnahme die umkehrbaren Vorgänge der Kreatininhydrolyse Kreatin $\rightleftarrows$ Kreatinin + H_2O möglich machten und beide Substanzen durchaus nicht die Endprodukte des Stoffwechsels seien. Da dem Organismus im allgemeinen mehr nach den Vorstufen verlangt, so müssen das Kreatinin und dessen Abbauprodukte früher als die Vorstufe Kreatin ausgeschieden werden. Diese Ausscheidungsverhältnisse besitzen jedoch keinen absoluten Wert, da das eingeführte Kreatin und Kreatinin im Organismus teils weiter zersetzt werden. Wir kennen das Schicksal des Kreatins im Magendarmkanal noch nicht sicher. Plimmer, Dick und Lieb[7] vermuten, dass das per os aufgenommene Kreatin vielleicht schon im Verdauungstractus vor der Resorption in irgend einer Weise verändert wird. Dass im Darm auch das Kreatin durch eine bacterielle Zerstörung angegriffen werden kann, bewiesen Twort und Mellanby[8], die durch Bacterien des Darms eine Kreatinzerstörung herbeiführen konnten. Daher werden die Ausscheidungsverhältnisse des in den Verdauungskanal eingeführten Kreatin-Kreatinins weiter beschränkt.

Schicksal des exogenen Kreatin-Kreatinin beim Hungern. Nach Lefmann[9] wird das per os eingeführte Kreatin und Kreatinin unverändert als solches vollständig beim hungernden Hund ausgeschieden.

Experimenteller Teil.

Die Versuche werden an Menschen, Hündinnen und Kaninchen ausgeführt.

Qualitative Bestimmungen des Harns.

Eiweiss mittelst Kochprobe, Essigsäure und Ferrocyankali und Sulfosalicylsäure.

---

1) Meissner: a. a. O.
2) Hoogenhuyze u. Verploegh: Z. f. phys. Chem. **59**, 110 (1908).
3) Weber: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **58**, 93 (1908).
4) Plimmer, Dick u. Lieb: Jl. of Phys. **39**, 98 (1910).
5) Myer u. Fine: Jl. of biol. Chem. **16**, 169 (1913).
6) Towles u. Voegtlin: ibid. **19**, 115 (1914).
7) Plimmer: a. a. O.
8) Twort u. Mellanby: Jl. of Phys. **44**, 43 (1912).
9) Lefmann: Z. f. phys. Chem. **57**, 476 (1908).

Zucker mittelst der Nylanderschen und Trommerschen Methode.

Aceton mittelst der Legalschen Probe.

Acetessigisäure nach dem Gerhardtschen Verfahren.

Quantitative Bestimmung des Harns.

Gesamtstickstoff mittelst der Kjeldahlschen Methode nach vollständiger Entfernung des Eiweisses durch Sieden unter Essigsäure und Kochsalzzusatz, wenn der Harn eiweisshaltig war.

Harnstoff mittelst der Mörner-Sjöquist-Folinschen Methode.

Harnsäure nach dem Krüger-Schmidtschen Verfahren und nach der Wörnerschen Methode.

Ammoniak nach der Krüger-Schmidtschen Methode.

Aminosäure mittelst der neuen Formoltitrationsmethode nach Henriques und Sörensen.

Kreatin und Kreatinin. Man kann einfach die Kreatininbestimmung nach der Folinschen kolorimetrischen Methode ausführen. Zur Bestimmung des Kreatins wurde dieses in Kreatinin umgewandelt. Nach Folin[1] sollen 10 ccm Harn mit 5 ccm Normalsalzsäurelösung (2.2% HCl-gehalt) 3 Stunden lang unter möglichster Vermeidung von Eindampfen, und besonders einer nachträglichen Zerstörung, im Wasserbade erhitzt, danach neutralisiert und nach seinen Vorschriften der Kreatininbestimmung weiter behandelt werden. Ich verwandte dabei das Kolorimeter von Dubosq. Folin stelle die Tatsache fest, dass sich mit der Jaffesche Reaktion mit Pikrinsäure und Natriumhydroxyd auch Aceton, Acetessigsäure und ihre Ester zeigen. Nach van Hoogenhuyze und Verploegh[2] kann diese durch Aceton bedingte niedrige Ablesung nach einigen Minuten richtig stattfinden. Mehrere Forscher empfehlen die Befreiung des Harns von Aceton und Acetessigsäure, wenn diese mit Eisenchlorid und Nitroprussidnatrium possitiv nachweisbar sind. Auch bei Anwesenheit von Zuckerarten lässt sich nach Greenwald[3] diese Bestimmung nur unsicher ausführen.

In allen meinen Harnen konnte ich weder Aceton, Acetessigsäure noch Zucker finden. Die optimalen Bedingungen sind für das Auftreten

1) Folin: Z. f. phys. Chem. **41**, 233 (1904).

2) Hoogenhuyze u. Verploegh: Z. f. phys. Chem. **57**, 161 (1908).

3 Greenwald: Jl. of biol. Chem. **14**, 47 (1913).

der Färbung 7 Minuten bei 15–17°C; zuviel Alkali verringert die Farbenintensität. Die Dunkelfärbung des Harns beim Kochen mit Salzsäure lässt etwas zu viel Kreatin und Kreatinin finden, und nach Thomson[1] kann diese Menge beim Hundeurin bis zur 10% steigen. Obwohl der Harn diese dunklere Farbe zeigte, glaubte Hoogenhuyze, ebenso wie Folin, dass die kolorimetrische Bestimmung der grossen Verdünnung wegen dadurch nicht beeinflusst wird. Ich berücksichtigte eine dunklere Färbung durch Kontrollversuch und fand fast immer einen konstanten minimalen Unterschied bis 8 mm Flüssigkeitshöhe. Die Farbenintensität ist keineswegs der Konzentration proportional. Daraus resultiert, dass man sich auf einen bestimmten, zwischen 7 und 10 mm beim Dubosqschen Kolorimeter, Scalenbezirk beschränken muss.

Darstellungsmethode des verwendeten Kreatins.

Mir gelang durch die Kombination der Neubauerschen[2] Methode mit der Kutscherschen[3] die Isolierung und Kristallisation des Kreatins aus Muskelgewebe sehr leicht. Jede dieser Methoden allein verwendet macht die Gewinnung der Kristalle in kurzer Zeit sehr schwierig. Man geht am besten auf folgende Weise vor.

Von Sehnen und Fett befreites Fleisch wird möglichst fein zerhackt und mit einer ziemlich grossen Menge Wasser übergossen, dann gut durchgerührt, im Wasserbade unter Umrühren auf ca. 50–60°C erwärmt und durch Leinen koliert. Das alles wiederholt man mehrere Male und presst noch den Rückstand in einer Presse scharf aus. Der gesamte Presssaft wird zwecks Koagulation des Eiweisses unter Umrührung über freiem Feuer oder im Autoklav aufgekocht und nach dem Erkalten filtriert. Darauf fällt man das übrige Eiweiss mit genügender Menge einer 30% Tanninlösung, bis sich kein weisser Niederschlag mehr bildet, und filtriert dann. Der ganze, eiweissfreie Auszug wird zur Entfernung des überschüssigen Tannins vorsichtig mit Bleiessig versetzt, so lange noch ein Niederschlag von Bleitannat entsteht. Dann filtriert man, und das klare alkalische Filtrat wird durch Einleiten von Schwefelwasserstoff von überschüssigem Blei befreit und wieder filtriert. Jetzt dampft man das Filtrat auf dem Wasserbade bis zur bestimmten Koagulation ein und lässt es einige

1) Thomson: Bioch. Jl. **7**, 445 (1915).
2) Neubauer: Suto; Biochemie, 592.
3) Kutscher: Abderhalden; Arbeitsmeth. II 2, 1049 (1910).

Zeit an einem kühlen Orte stehen. Dabei kristallisiert das Kreatin aus und wird durch Filtration der ganzen Masse isoliert und mit absolutem Alkohol zwecks Kreatininentfernung ausgewaschen. Zuletzt kristallisiert man es aus heissem Wasser mehrmals um.

Die bei den Versuchen verwendete Nahrung.

Das Büchsenfleisch für die Fleischnahrung wurde in folgender Weise angefertigt: Möglichst sehnenfreies Rindfleisch wurde fein zerhackt, gut gleichmässig durchgeknetet, in luftdicht verschlossene Büchsen eingemacht und durch Wasserdampf sterilisiert. Der Inhalt einer Konserve entspricht 300 g rohen Fleisches und enthielt an Gesamt-Kreatinin 1.533 g, nämlich Krentin 0.651 g und Kreatinin 0.972 g. Daher ist der Prozentsatz wie folgt: Gesammt-N 3.618%, Gesammt-Kreatinin 0.511%, Kreatin 0.217% und Kreatinin 0.324%.

Das Fleischpulver für die kreatinfreie Nahrung für den Hundeversuch wurde wie folgt hergestellt. Bei Rindfleisch wurden durch warmes Wasser mehrmals fast alle löslichen Bestandteile extrahiert und dieses bei 80°C getrocknet, dann fein pulverisiert. Dieses Fleischpulver enthielt 12.25% Gesamt-Stickstoff.

Versuch I.

Alle diese Versuche sind langdauernde Hungerversuche an 3 gesunden Hündinnen, die bis zu Beginn der Versuche mit gemischter Nahrung ernährt worden waren. Während des 9–11 tätigen Hungerns blieben alle drei Hündinnen gesund, und man konnte keine pathologischen Anzeichen bemerken. Die Menge der Gesamtstickstoffausscheidung nahm beim Versuch mit der ersten Hündin am 1. Hungertage um 1.7 g, am 2. Tage weiter um 0.76 g und vom 3. Tage an allmählich ab. Beim Versuch mit der 2. Hündin nahm der Gesamtstickstoff am 1. Hungertage plötzlich um 7.0 g, vom 2. Tage an täglich stufenweise ab. Beim Versuch mit der 3. Hündin betrug die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Stickstoffs am Vortage des Hungerns ca. 12 g, am 1. Hungertage nahm sie um 6 g ab, und vom 2. Tage an sank die Gesamtmenge Tag für Tag um ein Geringes.

Die Ausscheidung des Kreatins und Kreatinins blieb vom Anfang der Hungerperiode an fast konstant. Selbst nach langdauerndem Hungern schien sie sich nur sehr wenig zu vermindern.

Bei Allen drei Hungerversuchen nahm der Stickstoffgehalt, wie er im Harnstoff, Ammoniak und in den Aminosäuren vorhanden ist,

A. 24. April 1914—5. Mai 1914.
B. 13.—24. October 1914.
C. 3.—14. November 1914.

Harnsäure		Gesamt-Kreatinin	Kreatinin				Kreatin		
$\frac{U\text{-}N}{}$	$\frac{U\text{-}N}{N}$		Krn	Krn-N	$\frac{Krn\text{-}N}{N}$	Krn pro kg	Kr	Kr-N	$\frac{Kr\text{-}N}{N}$
g	g	g	g	g	%	g	g	g	%
0.0039	0.097		0.506	0.188	4.8	0.025			
0.0036	0.086		0.648	0.241	4.8	0.032			
0.0037	0.099		0.523	0.194	5.2	0.027			
0.0035	0.093		0.646	0.240	5.6	0.035			
		0.953	0.722	0.268	1.9	0.038	0.268	0.076	0.5
		0.720	0.720	0.268	3.6	0.039	Spur	—	—
		0.931	0.720	0.268	4.2	0.040	0.029	0.008	—
		0.720	0.720	0.268	4.7	0.040	Spur	—	—
		} 0.682	} 0.617	0.229	4.9	0.035	} 0.075	0.021	—
		0.794	0.648	0.241	2.0	0.038	0.170	0.048	0.40
		0.683	0.647	0.240	4.0	0.039	0.042	0.012	0.20
		0.635	0.635	0.236	4.4	0.038	Spur	—	—
		0.617	0.617	0.229	4.8	0.038	Spur	—	—
		0.499	0.463	0.172	4.4	0.029	0.041	0.012	0.30
		0.617	0.491	0.183	4.9	0.031	0.146	0.041	1.10
		0.518	0.480	0.178	5.0	0.031	0.044	0.012	0.35
		0.518	0.480	0.178	4.6	0.032	0.044	0.012	0.35
		0.540	0.540	0.201	6.0	0.036	Spur	—	—
		0.518	0.518	0.193	5.2	0.035	Spur	—	—
		0.518	0.518	0.193	5.5	0.035	Spur	—	—
		0.518	0.518	0.193	5.5	0.035	Spur	—	—

zugleich mit dem Gesamtstickstoff allmählich ab. Über die stickstoffhaltigen Harnbestandteile wird unten Genaueres mitgeteilt. Diese 3 Hundeversuche sind gleich den ersten 3 Stoffwechselversuchen mit Fiebermitteln.

Versuch II.

Wie die Tabelle zeigt, wurde einer Hündin nach langdauerndem Hungern 0.25 g Kreatin gegeben. Dabei betrug die Zunahme der Kreatinausscheidung 0.2 g, wogegen die Kreatininausscheidung nicht merklich stieg. Am 15. Hungertage stieg im Harn die Ausscheidung des Kreatins um ca. 0.1 g und die des Kreatinins um 0.1 g, wobei 0.25 g Kreatin und 0.05 g Kreatinin innerlich eingeführt worden waren. Am nächsten Tage kehrten beide Ausscheidungsverhältnisse zur Norm zurück. Trotzdem die Tiere nach langem Hungern täglich ca. 40 g Kuhmilch bekamen, hielten sich doch beide Ausscheidungen in bezug auf Menge annähernd auf gleicher Höhe.

Die Gesamtstickstoffausscheidung wird während der ganzen Hungerperiode hindurch täglich um ca. 0.1–0.2 g herabgesetzt. Am 14. Hungertage vor den Kreatineinnahme nahm sie um 0.14 g mit der Vermehrung der Kreatinausscheidung zu, und am 15. Tage stieg sie durch eine kleine Kreatineinnahme sehr erheblich, nämlich über 1 g. Jedoch entspricht diese Stickstoffauscheidung nicht ganz der eingenommenen Dosis. Es scheint übermässiger Zerfall des Körpereiweisses hervorgerufen zu werden; denn die kleine Menge Kreatin und Kreatinin reizt die Verdauungsorgane und setzt sie in Tätigkeit. Doch ist das nur meine Vermutung.

Versuch III.

An den den Fresstagen vorangehenden Hungertagen schied die Hündin eine fast kostante Kreatin-Kreatininmenge aus, und es zeigte sich eine regelmässige Vermehrung der Gesamtstickstoffausscheidung. Auf eine 11 tägige Hungerperiode folgte ein Fütterungsversuch. Das Tier erhielt dabei täglich einmal 300 g Büchsenfleisch, 25 ccm Trinkwasser und 0.5 g Kochsalz. Das Tier frass alles richtig verteilt. Der Gesamtstickstoff der Nahrung betrug täglich 10.855 g. Am ersten Fleischtage war die Gesamtstickstoffausscheidung um ca. 4.5 g im Vergleich zu der des vorangegangenen Tages und am 2. Tage weiter um ca. 1.6 g vermehrt. Vom 3. Fleischtage an war die Gesamtstick-

stoffausscheidung konstant. Die Fleischnahrung besass an Gesamtkreatinin 1.533 g, nämlich Kreatinin 0.972 g und Kreatin 0.651 g. Am 1. Fleischtage nahm die Kreatininausscheidung um 0,521 g zu, und zwar betrug sie täglich 1.039 g, während das Kreatin jedoch unter 0.1 g blieb. Also finden wir bei eiweissreicher Nahrung einen grossen Teil des eingenommenen Kreatins als Kreatinin wieder. Die Gesamtkreatininmenge blieb alle Fleischtage hindurch inbezug auf Aufnahme und Abgabe fast gleich, und es scheint ein Teil des aufgenommenen Kreatins und Kreatinins zurückgehalten zu werden, das wir beim endogenen berücksichtigen müssen. Aus diesem Resultate berechnet sich das Mengenverhältnis des ausgeschiedenen Kreatinins zum Gesamtstickstoff zu 5.2–5,5% in der Hungerperiode und zu 4–5% an Fleischtagen. Das zeigt, dass die Gesamtkreatininausscheidung der Gesamtstickstoffmenge nicht parallel geht. Noch deutlicher wird das bei den Versuchen mit Kaninchen.

Versuch IV.

Nach der Tabelle nahm eine Hündin ausser 300 g Fleisch verschiedene andere Nahrstoffe auf. Bei 100 g Stärkezusatz zeigte sich Neigung zu erhöhter Kreatin- und Kreatinausscheidung, bei Butterzusatz Neigung zur Verminderung, doch nicht so merklich. Die Gesamtstickstoffausscheidung zeigt hierbei keine deutliche Veränderung, nur ein wenig Vermehrung.

Am 6. Fleischtage wurden 0.25 g Kreatinkristalle (täglich einmal Kreatin 0.65 g und Kreatinin 0.97 g) mit Fleischdiät gegeben. Es trat an diesem Tage keine Vermehrung der ausgeschiedenen Kreatininmenge auf, jedoch eine solche des Kreatins um 0.16 g. Den nächsten Tag zeigte sich eine Vermehrung von ca. 0.65 g Kreatin und 0.72 g Kreatinin nach Einnahme von 50 g Liebigschen Fleischextrakts, das ca. 0.51 g Kreatin und 0.5 g Kreatinin enthielt. Die übermässige Kreatininausscheidung mag darauf beruhen, dass das am Vortage eingenommene Kreatin an diesem Tage ausgeschieden wurde. Am nächsten Tage sank bei kreatinfreier Nahrung (Gesamt-N 9.903) die Kreatin und Kreatininausscheidung. Die Kreatininmenge betrug 0.463 g, wobei die Kreatinmenge minimal und so gering war, dass sie sich überhaupt nicht nachweisen liess. Der Kreatininstickstoffkoefficient berechnete sich daher zu ca. 14. Den nächsten kreatinfreien Nahrungstag liess ich das Tier eine Zeit lang in Körperbewegung

2[illegible]reatinin 0.942 g, Kreatinin 0.50.)
3 g, Kreatinin 0.972 g.)
)

Harnmenge aufgefüllt auf 1.000 ccm

Datum	Fre	Kreatinin				Kreatin			Gesamt-Kreatinin
		Krn	Krn-N	$\frac{\text{Krn-N}}{\text{N}}$	pro kg	Kr	Kr-N	$\frac{\text{Kr-N}}{\text{N}}$	
		g	g	%	g	g	g	%	g
23. Nov.		1.080	0.401	4.32	0.0785	0.136	0.038	0.41	1.125
24. „		1.039	0.386	4.20	0.0756	0.138	0 039	0.42	1.157
25. „		1.125	0.418	4.25	0.0809	0.210	0 059	0.60	1.307
26. „		1.125	0 418	4.65	0.0801	0.210	0.059	0.66	1.307
27. „		1.039	0.386	4.01	0.0748	0.138	0.039	0.40	1.157
28. „		0.900	0 335	3.44	0.0652	0.298	0.095	0.98	1.157
29. „		1.620	0 602	4.55	0.1180	0.951	0.268	2.02	2.440
30. „		0.463	0.172	0 18	0.0348	Spur	—	—	0.463
1. Dec.		0.506	0.188	0.18	0.0380	Spur	—	—	0.506
2. „		1.125	0 418	4.45	0.0827	0.037	0.011	0.12	1.157
3. „		1.080	0 401	4.08	0.0794	0.136	0.038	0.17	1.125

7[illegible]
3 g, Kreatinin 0.972 g.) Wasser täglich 350 ccm
nin 1.00%.)
c.

Harnmenge aufgefüllt auf 1.000 ccm

Datum	Fre ur Hun ta	esamt-Krea-tinin	Kreatinin (Krn)				Kreatin (Kr)		
			Krn	Krn-N	$\frac{\text{Krn-N}}{\text{N}}$	pro kg	Kr	Kr-N	$\frac{\text{Kr-N}}{\text{N}}$
		g	g	g	%	g	g	g	%
7. Dec.	F.	1.191	1.080	0.401	3.79	0.0801	0.129	0.041	0.39
8. „	H.	1.157	1.039	0.386	3 86	0.0790	0.138	0.039	0.39
9. „		0.381	0.356	0.132	3.12	0.0274	0.040	0.013	0.31
10. „	„	0.518	0.405	0.151	3.91	0.0320	0.131	0.042	1.10
11. „	„	0.381	0.356	0.132	3.08	0.0284	0.040	0.013	0.30
12. „	F.	0.438	0.360	0.134	1.04	0.0296	0.091	0.029	0.23
13. „	„	0.438	0.363	0.135	1.04	0.0298	0.087	0.028	0.23
14. „	„	0.704	0.376	0.140	1.13	0.0311	0.379	0.012	0.98
15. „	„	0.463	0.368	0.137	1.13	0.0307	0.110	0.035	0.29
16. „	„	1.653	1.013	0.376	2.62	0.0844	0.743	0.238	1.66

Analyse der zweiten Nahrung: Eiweiss 60.24 g, Zucker 370.35 g, Fett 46.8 g und Gesamtwassergehlt 1500 ccm, Gesamtstickstoff 9.64 g, Gesamtkalorien 2200, daher ca. 44 Kalorien pro Kilogramm.

Die Körperbewegung wurde mittelst Podometer gemessen und auf einen bestimmten Umfang beschränkt, nämlich auf täglich ungefähr 12000 Schritte.

Während der ersten 3 Versuchstage bei der Nahrung 1. fand ich täglich die fast konstante Ausscheidungsmenge von 1.93 g Kreatinin, 0.008 g Kreatin und auch eine konstante Gesamtstickstoffmenge. In der zweiten Versuchsperiode mit kreatinfreier Nahrung verminderte sich die Kreatininausscheidung bis auf 1.43 g und die des Kreatins auf ca. 0.1 g. Somit beträgt der endogene Kreatininstickstoffkoeffizient ca. 11. Am 2. kreatinfreien Nahrungstage notierte das Podometer in einer halben Stunde 36900 Schritte. Ich war vom Gehen ziemlich ermüdet, bemerkte aber keine Veränderung der Kreatin-Kreatininausscheidung. Am eingeschalteten Hungertage nahm die Kreatininausscheidung ein wenig ab, und am nächsten Tage, an welchem die kreatinfreie Diät aufgenommen wurde, stieg auch die Kreatin- und Kreatininausscheidung wieder etwas an und zwar auf fast die frühere Höhe der endogenen Ausscheidung.

Übersicht der Ergebnisse.

Meine Versuche zeigen kurz zusammengefasst Folgendes: Die endogene Kreatininmenge wird gemäss dem Körpergewicht proportional ausgeschieden und zwar täglich zu 0.5–2.5 g bei Männern, indem sie nach meinen Versuchen immer im Mittelwert ca. 1.5 g beträgt. Als Kreatininstickstoffkoeffizienten fand ich 11 beim Menschen, 11–15 beim Hunde und ungefähr 20 beim Kaninchen. Je grösser das Körpergewicht der Tierarten ist, um so relativ kleinere Zahlen zeigt der Kreatininstickstoffkoeffizient.

Die endogene Kreatinmenge ist im normalen Harn spurweise nachweisbar, aber sie ist in relativ grösserer Menge beim Hunde und Kaninchen vorhanden. In bezug auf das endogene Kreatinin bekommen wir, wie wir sehen, durch meine Untersuchung eine völlige Bestätigung der Angaben Folins und Klerckers. Die Grösse des Eiweissumsatzes übt gewiss keinen Einfluss auf die Kreatininausscheidung aus. Sonst müsste der Kreatininstickstoff einen grösseren Teil vom Gesamtstickstoff ausmachen.

Aus meinen Ergebnissen finden wir nur eine geringe Verminderung oder eine konstante Menge der Kreatininausscheidung während des langen Hungerns. Die Kreatininausscheidung bleibt auch fast konstant, ist nur bald etwas vermindert, bald ganz unverändert. Trotz langdauernden Hungerns fand ich doch keine deutlichen Veränderungen. Besonders konnte ich bei der eiweissreichen Ernährung ohne Kreatin nach einer langen Hungerperiode kaum eine Vermehrung der Kreatin-Kreatininausscheidung bemerken. Diese Resultate stimmen mit den Ansichten von Graham und Poulton,[1] Mendel und Rose,[2] Demant[3] und Frontali[4] überein, sprechen aber gegen Weber,[5] Scaffidi[6] und Cathcart[7] etc. Da das endogene Kreatin-Kreatinin aus dem Körpereiweiss gebildet wird, so kann der Hunger auf sein Ausscheidungsverhältnis keinen Einfluss haben. Die Ausscheidung hängt vielmehr von dem Ernährungszustand des betreffenden Organismus vor dem Hungern ab, besonders von der Art der Nahrungsmittel, wenn beide Ausscheidungen sich verändern. Dabei muss man den konzentrierten, farbstoffreichen Harn berücksichtigen, überdies noch Aceton und Acetessigsäure, die die Resultate der kolorimetrischen Bestimmungsmethode trüben und die oft im Hungerharn angetroffen werden. Ich erfuhr auch, dass grössere Ammoniakausscheidungen die Jaffesche Reaktiön beeinflussen.

Meine Resultate über das Verhalten der Kreatininausscheidung bei der Körperbewegung steht den Ansichten von Voit,[8] Hofmann,[9] Gregor,[10] Mellanby[11] u. a. gegenüber, stehen aber in Übereinstimmung mit den Versuchsresultaten von Pekelharing und Harking,[12] Hoogenhuyze und Verploegh[13] und Skutetsky.[14]

---

1) Graham u. Poulton: Jl. of Phys. **48**, Proc. 55, 44 u. 58 (1914).
2) Mendel u. Rose: Jl. of biol. Chem. **10**, 213 u. 225 (1911)
3) Demant: Jl. of phys. Chem. **31**, 381 (1879).
4) Frontali: Zbl. f. exp. Med. **5**, 586 (1914).
5) Weber: Z. f. phys. Chem. **46**, 415 (1905).
6) Scaffidi: Zbl. exp. Med. **5**, 19 (1914).
7) Cathcart: Jl. of Phys **39**, 320 (1909), Bioch. Z. **6**, 109 (1907).
8) Voit: Z. f. Biol. **4**, 77 (1868).
9) Hofmann: Virch. Arch. **48**, 358 (1869).
10) Gregor: Z. f. phys. Chem. **31**, 98 (1900).
11) Mellanby: Jl. of Phys. **36**, 447 (1908).
12) Pekelharing u. Harking: Z. f. phy. Chem. **69**, 395 (1910).
13) Hoogenhuyze u. Verploegh: ibid. **46**, 415 (1905).
14) Skuletsky: Arch. f. klin. Med. 103 (1911).

Da man beim Versuch IV beim Hunde auch keine Veränderung auf die Kreatin-Kreatininausscheidung durch halbstündiges Laufen und in meinem Selbstversuch das ganz gleiche Ergebnis findet, so darf man vermuten, dass nicht übermässige Muskelanstrengungen auf die Kreatin-Kreatininmenge kaum einen Einfluss ausüben.

In meinen Versuchen bestätigt sich auch die Tatsache, dass das exogene Kreatin nach Einnahme davon per os bei eiweissreicher Nahrung teils als Kreatin als solches und teils als Kreatinin im Harne ausgeschieden wird, und dass dabei die Ausgabe an Gesamtkreatinin bei gleicher Einnahme fast konstant bleibt. Das aus dem Verdauungskanal aufgenommene Kreatinin ist im Körper viel schwerer zersetzbar als das Kreatin. Im allgemeinen ist das Kreatinin weniger brauchbar für den Organismus als das Kreatin. Man findet jedenfalls viel weniger Kreatinin als Kreatin in den Geweben und im Blute, und das Kreatinin wird durch die Niere so vollständig wie möglich aus dem Blute entleert.

Beim Versuch V, d. i. bei kurzdauerndem Hungerzustand wird das eingeführte exogene Kreatin relativ weniger ausgeschieden, jedoch beim Versuch II bei langem Hungern in relativ grösserer Menge.

Ich vermute deshalb, dass beim Hungern, wo der Stoffwechsel auf ein Minimum reduziert ist, die Funktion der Leber sowohl die Zerstörung als auch die Anhydrierung des Kreatins herabsetzt. Diese meine Ergebnisse stehen mit der Ansicht von Gottlieb und van Hoogenhuyze[1] im Einklang, und diese Verhältnisse dürften ein Licht auf die physiologische Bedeudung beider Substanzen werfen. Die endogene Kreatin-Kreatininbildung und ihre Ausscheidung verlaufen im gesunden Zustande konstant. Doch gehen sie nicht oft der Intensität der Lebenserscheinungen proportional. In pathologischen Zuständen zeigen sie oft Veränderungen, z. B. beim Fieber etc. Diese Tatsache lässt uns vermnten, dass beide Substanzen im Tierkörper eine grosse Rolle spielen.

1) Gottlieb u. Hoogehuyze: a. a. O.

Anhang.

Die Veränderungen der Kreatin-Kreatinin-ausscheidung bei den Leberkrankheiten im Menschen und Kaninchen.

Experimenteller Teil.

Ich verwendete zur vollständigen Entfernung von Gallenfarbstoff Barytsalze nach F. Müller oder Ammonsulfat nach Huppert. 5 ccm saurer ikterischer Harn werden mit dem gleichen Volumen einer 10% Chlorbaryumlösung gemischt und nach kurzer Zeit zentrifugiert. Man filtriert nun mit trockenem Filter und bestimmt im Filtrat den Kreatin- und Kreatiningehalt nach Folins Verfahren.

Fall 1.

Ein 51 Jahre alter Bauer litt an Gallensteinkrankheit mit Ikterus. Kreatinfreie Diät, täglich 9 Schälchen Reisbrei, 6 Eier, 3 go Kuhmilch und Bettruhe. Das Körpergewicht betrug am ersten Versuchstage 55.770 kg. Am 1. Versuchstage war die Kreatininausscheidung im Vergleich mit der gesunden Menschen sehr gering und die des Kreatins etwas grösser. Vom 2. bis 7. Versuchstage konnte der Patient keine Nahrung wegen hintereinander auftetender Schmerzanfälle nehmen. Die Kreatin-Kreatininausscheidung war fast unverändert, nur ein wenig vermehrt. Am 8. Versuchstage hörten die Anfälle auf. Aber der Patient ass keine Speise wegen Brechreizes. An diesem Tage nahm das Kreatin im Harn deutlich zu, während das Kreatinin unverändert blieb.

Fall 2.

Eine 18 Jahre alte Patientin, die ebenfalls an Gallensteinkrankheit litt. Ihr Urin enthielt eine grössere Kreatinmenge und wenig Kreatinin im Vergleich zur Norm. Die Menstruationszeit kam hierbei nicht in Frage.

Fall 3.

Ein Kaninchen litt an der Lebercoccidiumkrankheit, die nach dem Tode festgestellt wurde. Körpergewicht betrug am 1. Versuchstage

1.105 kg. Nahrung kreatinfrei. Eine Woche nach dem letzten Versuchstag starb das Kaninchen. Bei der Sektion fand ich, dass die Leber des Tieres 5 mal so gross als die Norm war, wobei sich das ganze Lebergewebe fast vollständig inficiert erwies.

Vom Versuchsanfang an fand ich eine grössere Kreatinausscheidung, und am letzten Versuchstage zeigte sie sich vielmehr eine überwiegende Menge im Vergleich zur Kreatininausscheidung.

Verhalten der Kreatin- und Kreatininausscheidung bei den Lebererkrankungen.

Versuch III.

(Kaninchen; 1.105 kg)

Nahrung (Bohnenpresssatz 150 g, Gemüse 70 g.)

25.–29. Mai 1915.

Datum	Fresstag	Harn		Gesamt-Kreatinin	Kreatinin		Kreatin	
		Menge ccm	specif. Gewicht		g	pro kg g	g	pro kg g
25. Mai	1.	120	1.013	0.0623	0.044	0.0400	0.021	0.040
26. „	2.	155	1.012	0.0623	0 043	0.0391	0.023	0.039
27. „	3.	150	1.014	0.0884	0.049	0.0439	0.046	0.042
28. „	4.	105	1.012	0.0845	0.036	0.0326	0.056	0.051
29. „	5.	115	1 017	0.0972	0.046	0.0419	0.059	0.053
5. Juni	12.		an Lebercoccidiumkrankheit gestorben!					

Theoretischer Teil.

Nach den Versuchen von Gottlieb und Stangassinger[1] muss man der Leber eine wichtige Bedeutung für den Kreatininstoffwechsel zuschreiben. Beim Menschen und Tiere mit Leberkrankheiten findet man zweifellos eine bedeutende Vermehrung der Kreatininausscheidung. Cathcart und Taylor,[2] Underhill und Kleiner[3] berichteten, dass bei experimenteller Schädigung der Leber durch Phloridinvergiftung die Kreatinausscheidung mächtig ansteigt, und Forschbach[4] machte

1) Gottlieb u. Stangassinger: Z. f. phys. Chem. **52**, 1 (1907).
2) Cathcart u. Taylor: Jl. of Phys. **41**, 276 (1910).
3) Underhill u. Kleiner: Jl. of biol. Chem. **4**, 165 (1908).
4) Forschbach: Arch. exp. Path. u. Pharm. **58**, 113 (1908).

inbezug auf Phosphorvergiftung die gleiche Baobachtung. Auch Krause und Kramer[1] bestätigten diese Versuche. Hoogenhuyze und Verploegh[2] fanden in Fällen schwerer carcinomatöser Leberschädigung Kreatinausscheidungszunahme.

In meinen 2 Fällen von Cholelithiasis beim Menschen und in einem Fall von Lebercoccidium des Kaninchens bemerkte ich eine bedeutende Vermehrung der Kreatinausscheidung und Abnahme von Kreatinin besonders bei Coccidium. Daher kann man die Leberfunktion mit Hilfe der Grösse der Kreatin-Kreatininausscheidung prüfen, welche sich bei Leberschädigungen deutlich verändert.

Der Einfluss der Fiebermittel auf die Kreatin-Kreatininausscheidung.

Experimenteller Teil.

Ich stellte einen Versuch am Hunde an, um das Verhalten jenes stickstoffhaltigen Harnbestandteils bei der Anwendung von salicylsaurem Natrium zu sehen. Dabei fand ich, dass sich das Harnkreatin dadurch immer vermindert.

Die Harnsammlung und die Bestimmung der Harnbestandteile wurden wie beim Kreatininstoffwechselversuch ausgeführt. Beim Versuch I handelt es sich um hungernde Hündinnen, bei den Versuchen II und III wurde Stickstoff vom Hunde konstant im Harn ausgeschieden, und IV und V waren Selbstversuche mit Nahrungsaufnahme.

Anwendungsweise der Fiebermittel. Ich wählte als Vertreter der Fiebermittel salicylsaures Natrium, Aspyrin, ein Derivat der Salicylsäure, und Antipyrin. Diese Mittel wurden per os oder subcutan eingeführt. Die Daur der Retention der eingeführten Fiebermittel im Körper wurde dadurch festgestellt, dass sie 3–5 Tage lang fast immer im Harm nachgewiesen wurden. Die Wirkung der Salicylsäurepräparate ist bei Fleischfressern, insbesonders bei Hunden sehr stark, und zwar kann 1 g pro Kilogramm Körpergewicht schon verschiedene Vergiftungssymptome und Nebenwirkungen hervorrufen. Deshalb gab ich dem Hunde täglich 0.3–1.0 g Natrium salicylicum. Aspyrin wurde täglich zu 0.5 g angewandt. Gegen Antipyrin ist der Hund selbt in

1) Krause u. Kramer: Jl. of Phys, **40**, 61 (1910).
2) Hoogenhuyze u. Verploegh: Z. f. phys Chem. **59**, 110 (1908).

sehr grossen Dosen ziemlich unempfindlich. Ein 42 kg schwerer Hund ertrug die zweimalige innerliche Verabreichung von 50 g Antipyrin ohne auffallende Störungen des Allgemeinbefindens (E. Fröhner[1]). Ich gab also relativ grosse Dosen, nämlich 1–5 g täglich bei ca. 14 Kilogramm Körpergewicht. In allen Fällen von Fiebermittelanwendung bemerkte ich weder Nebenwirkungen noch Vergiftungserscheinungen.

Versuch I.

Fall A.

Während des Hundversuches fiel das Körpergewicht des Hundes von 20.300 kg auf 17.800 kg, wie die Tabelle zeigt. Bei einem bisher mit gemischter Kost genährten Hunde wurde am 1. Hungertage die Ernährung vollständig unterbrochen und nur Trinkwasser nach Bedarf gegeben. Die Gesamtstickstoffausscheidung verringerte sich am 1. Hungertage plötzlich und vom 3. Tage an allmählich. Jetzt aber vom 4.–6. Hungertage wurde Natrium salicylicum 3 Tage hindurch zu je 0.3 g täglich gegeben. Am 5. Tage war die Gesamtstickstoffmenge um 1.5 g vermehrt, am 5. Tage um 0.2 g und am 7. Tage um 0.24 g, d.i. 3–9% Vermehrung des Gesamtstickstoffs. An den folgenden Tagen war die Ausscheidung wieder normal. Die Fiebermittel üben bei allen Versuchen auf die anderen Harnbestandteile sowie den Gesamtstickstoff einen Einfluss noch einige Tage nach Aussetzung des Mittels aus.

Harnstoffausscheidung; sie nimmt beim Hungern ab; denn die Harnstoffbildung ist dabei gestört. Aber bei der Anwendung von Natriumsalicylat steigt sie etwas an.

Ammoniakausscheidung; beim Hungern zeigt sie nur wenig Neigung zur Abnahme. Der Einfluss des salicylsauren Natriums ist unbedeutend.

Aminosäureausscheidung; beim Hungern tritt eine mehr oder weniger starke Vermehrung auf. Die Salicylsäure hat fast keinen Einfluss auf die Ausscheidung.

Harnsäureausscheidung; sie vermindert sich während des Hungerns allmählich. Aber nach der Arzneianwendung zeigt sie 50% Zunahme.

---

1) E. Fröhner: Arzneimittellehre f. Tierärzte.

Kreatininausscheidung; ihre Veränderung wird nicht deutlich beim Hungern bemerkbar. Doch nach der Salicylsäureanwendung kann man eine typische Abnahme der Kreatininausscheidung beobachten.

Fall B.

Wie beim Versuch von Fall A führte ich einen 14 Tage dauernden Hungerversuch aus. Jetzt am 6. und 7. Tage wurde täglich je 0.8 g salicylsaures Natrium gegeben.

An Gesamtstickstoff wurden am Vortage des Hungerns 14.4 g ausgeschieden, am 1. Hungertage 7.43 g und vom 2. Hungertage bis zum 5. vermindert er sich täglich um ca. 1.0 g. Bei der Anwendung von Natrium salicylicum stieg er wieder bis 5.2 g am 6. Tage, und vom nächsten Tage an verminderte er sich wieder.

Die Harnstoffausscheidung betrug am Vortage 24 g, am 1. Hungertage 12.9 g und nahm darauf täglich um ca. 2 g zu. Sie wird also durch Salicylsauresnatriumeinnahme etwas gesteigert.

Ammoniakausscheidung; am Vortage betrug sie 0.96 g, am 1. Hungertage 0.64 g, und darnach zeigte sich eine tägliche Abnahme von ca. 0.5 g. Der Einfluss der Salicylsäure auf die Ammoniakausscheidung ist also unbedeutend.

Kreatininausscheidung; beim Hungern werden keine beträchtlichen Veränderungen bemerkt. Nach der Einnahme von Natriumsalicylat kann man eine deutliche Verminderung des Harnkreatinins und ebeso des Gesamtkreatinins beobachten. Dagegen vermehrte sich die Kreatinausscheidung nach der Salicylsäureeinnahme ziemlich bedeutend.

Fall C.

Eine 9.51 kg schwere Hündin. Vom 4. bis 6. Tag des Hungerversuchs wurde täglich 0.5 g Aspyrin gegeben.

Die Gesamtstickstoffausscheidung verminderte sich allmählich wegen des Hungerns, aber der Abnahmegrad wurde immer kleiner.

Die durch Aspyrin bewirkte Vermehrung der Kreatininausscheidung wurde durch die durch Hungern veranlasste Abnahme kompensiert. Bei der Kreatinausscheidung wird bei Anwendung von Aspyrin keine so bedeutende Vermehrung gesehen.

Fall D.

Derselbe Hund wie bei C. Am 10. und 11. Hungertage wurde.

ile.

ovember 1914. D. 14.–20. November 1914.

Harnsäure			Gesamt-Kreatinin	Kreatinin				Kreatin			
	U-N	U-N / N		Krn	Krn-N	Krn-N / N	Krn pro kg	Kr	Kr-N	Kr-N / N	
	g	%	g	g	g	%	g	g	g	%	
16	0.0039	0.097		0.506	0.188	4.8	0.025				
07	0.0036	0.086		0.648	0.241	3.6	0.032				
11	0.0037	0.099		0.523	0.194	5.2	0.027				
05	9.0035	0.093		0.676	0.241	6.6	0.035				
37	**0.0046**	**0.120**		**0.396**	**0.147**	**3.8**	**0.021**				
85	**0.0123**	**0.300**		**0.352**	**0.131**	**3.0**	**0.019**				
24	**0.0142**	**0.350**		**0.352**	**0.131**	**3.2**	**0.019**				
77	0.0093	0.240		0.396	0.147	3.8	0.022				
46	0.0090	0.270		0.520	0.193	5.8	0.029				
			0.953	0.722	0.268	1.9	0.038	0.027	0.008	—	
			0.720	0.720	0.268	3.6	0.039	Spur	—	—	
			0.931	0.720	0.268	4.2	0.040	0.029	0.008	—	
			0.720	0.720	0.268	4.7	0.040	Spur	—	—	
			} 0.682	} 0.617	0.229	4.9	0.035	} 0.075	0.021	—	
			0.591	**0.551**	**0.205**	**3.9**	**0.032**	**0.040**	**0.013**	—	
			0.569	**0.540**	**0.201**	**4.5**	**0.032**	**0.011**	**0.003**	—	
			0.596	0.498	0.185	4.2	0.030	0.020	0.006	—	
			0.135	0.112	0.041	1.3	0.007	0.027	0.008	—	
			0.302	0.282	0.081	1.6	0.017	0.023	0.006	—	
			0.363	0.360	0.134	2.9	0.022	0.004	0.001	—	
			0.540	0.312	0.116	3.0	0.033	0.265	0.093	2.4	
			0.450	0.270	0.100	3.0	0.030	0.209	0.059	1.8	
			0.450	0.270	0.100	3.0	0.030	0.209	0.059	1.8	
			0.405	**0.261**	**0.097**	**3.2**	**0.030**	**0.169**	**0.047**	**1.5**	
			0.477	**0.238**	**0.089**	**2.9**	**0.028**	**0.276**	**0.078**	**2.6**	
			0.404	**0.253**	**0.094**	**3.0**	**0.030**	**0.175**	**0.048**	**1.6**	
			0.312	0.213	0.079	3.1	0.026	0.114	0.032	1.3	
			0.245	0.213	0.079	3.2	0.026	0.038	0.011	0.4	
			0.312	0.213	0.079	3.1	0.026	0.114	0.032	1.3	
			0.245	0.213	0.079	3.2	0.026	0.038	0.011	0.4	
			0.270	**0.203**	**0.075**	**3.3**	**0.025**	**0.078**	**0.022**	**0.9**	
			0.270	**0.203**	**0.075**	**2.7**	**0.026**	**0.157**	**0.044**	**1.6**	
			0.169	0.169	0.063	2.5	0.022	0.140	0.039	1.6	
			0.213	9.169	0.063	2.6	0.022	0.052	0.015	0.6	
			0.203	0.176	0.066	2.4	0.024	0.026	0.007	0.3	

1.0 g Natriumsalicylat täglich einmal subcutan injiciert. Dabei vermehrte sich etwas die Stickstoffausscheidung, auch die des Kreatins ein wenig. Im allgemeinen zeigte der Versuch keine so deutlichen Veränderungen.

Versuch II.

Eine 14.5 kg schwere Hündin. Nahrung 300 g Rindfleisch, 0.5 g Kochsalz und 250 ccm Trinkwasser.

Die Stickstoffausscheidung blieb noch einige Tage gleichmässig. Anwendung von salicylsaurem Natrium erfolgte am 1. Tage in der Dose von 0.5 g und am nächsten Tage in der von 2.0 g. Dabei zeigte die Stickstoffausscheidung ca. 1 g Vermehrung. Die Veränderung der Kreatininausscheidung bewegte sich in einer typischen Kurve, und zwar sah ich am 1. Tage 0.025 g Verminderung, am 2. Tage 0.1 g und am 3. Tage eine weitere Verminderung von 0.036 g. Vom 4. Tage an wurde die Ausscheidung allmählich wieder normal. Dabei zeigte die Kreatinausscheidung gerade das umgekehrte Verhältnis, und das Gesamtkreatinin war ganz konstant.

Versuch III.

Eine Hündin von 13.75 kg Körpergewicht am 1. Versuchstage. Nahrung wie beim Versuch II. Stickstoffausscheidung fast konstant von Anfang an. Am 3. Versuchstage wurde täglich erst 1.0 g, dann am nächsten Tage 5.0 g Antipyrin gegeben. Deswegen war die Stickstoffausscheidung um ca. 1.0 g grösser. Die Kreatinausscheidung vermehrte sich am 1. Tage der Antipyrinanwendung um 0.13 g, am 2. Tage um 0.05 g, am folgenden Tage um 0.143 g. Bald danach vermehrte sie sich wieder bis zur normalen Ausscheidung. Die Kreatininausscheidung verhielt sich, wie die vorliegenden Resultate zeigen, umgekehrt wie die des Kreatins.

Versuch IV.

Der Verfasser diente hier wie beim Kreatininstoffwechselversuch VII als Versuchsperson. Nahrung wie beim Stoffwechselversuch inbezug auf Kreatinin. Als die Stickstoffausscheidung konstant geworden war, nahm ich täglich 3.0 g Natriumsalicylat in Dosen ein. Dabei vermehrte sich die Gesamtstickstoffausscheidung wie beim Hungerversuch. Die Kreatininausscheidung nahm schon am 1. Tage

der Anwendung von salicylsaurem Natrium um ca. 0.4 g zu, und am 2. Tage nach der Unterbrechung der Arzneianwendung waren normale Ausscheidungsverhältnisse vorhanden.

Versuch V.

Auch hier diente ich wie beim vorhergehenden Versuche selbst als Versuchs-Individuum, um den Zusammenhang zwischen Fieber und Fiebermitteln zu untersuchen. Körpergewicht 48.950 kg. Nahrung kreatinfrei; täglich Brot 500 g, Butter 45 g, Kohrzucker 90 g, Hühnereier 3 und Trinkwasser 1200 ccm. Analyse der kreatinfreien Diät; Wassergehalt 1500 ccm, Eiweiss 52.5 g, Fett 48.2 g und Kohlenhydrat 232.5 g, also täglich 2050 Kalorien, 30 pro kg.

Am 1. und 2. Versuchstage war die Körpertemperatur normal, 36.3–36.6°C. Am 3. Tag erkältete ich mich, wobei die Körpertemperatur bis auf 37.4–38.1°C stieg. Dabei zeigte die Gesamtstickstoffmenge im Harn keine Veränderung, die Gesamtkreatinin und Kreatininausscheidung einen Anstieg, Kreatin dagegen Abnahme. Am 4. Tag nahm ich Aspyrin 0.5 g dreimal ein. Dabei sank die Temperatur bis 37.0–36.3°C. Die Kreatininausscheidung verminderte sich an diesem Tage, aber die Kreatin und Gesamtstickstoffmenge im Harn waren vermehrt. Am nächsten Tage nahm ich 6 mal 0.3 g Asprin 0.3 g ein, und die Körpertemperatur betrug 37.2–36.6°C. Die Kreatininausscheidung verminderte sich an diesem Tage, dagegen vermehrte sich die Harnkreatinmenge deutlich. Die Körpertemperatur kehrte am 6. Tage zur Norm zurück, das Harnkreatinin etc. auch.

Theoretischer Teil.

Gesamtstickstoffausscheidung.

Die ansgedehnten Hungerversuche an Tieren von Bidder und Schmidt, Pettenkofer und Voit, ferner von Rubner bewiesen hier auch bei den Tieren—in Übereinstimmung mit den Versuchen an Menschen—eine Abnahme des Umsatzes von Hungertag zu Hungertag, wobei sich für das Kilogramm Körpergewicht aus den Rubners Versuchen die Gleichmässigkeit des Hungerumsatzes ergab. Die Kurve der Stickstoffausscheidung beim Hungern hat einen gewissen charakteristischen Verlauf. Die Stickstoffwerte sinken nämlich nicht sofort an den ersten Hnngertagen auf das Minimum herab, sondern oft erst nach einer ganzen Reihe von Tagen, gewöhnlich zwischen

3–4 Tagen. So kommt es, worauf Prausnitz[1] aufmerksam gesucht hat, dass beim Hungern die Ausscheidung von Stickstoff am ersten bzw. an den ersten beiden Hungertagen oft geringer ist als an dem 2. bzw. 3. Hungertage. Es ist also die Stickstoffausscheidung in den ersten Hungertagen zu einem grossen Teil abhängig von dem Stickstoff- und Kohlenhydratreichtum der voraufgegangenen Ernährung. Bei der Beurteilung der N-ausschiedung beim Hungern ist sodann noch die ausgeschiedene Urinmenge zu berücksichtigen.

In meinem Versuch I bei Fall A beobachtet man ein Ansteigen der Stickstoffausscheidung am 2. Hungertag, welches dann von einer regelmässigen Abnahme gefolgt ist, und im allen anderen Versuchen kann man mit Ausnahme des Ansteigens am 1. Hungertage eine sich allmählich von Tag zu Tag vermindernde Ausscheidung sehen. Am Hungertag mit Beginn dieser regelmässigen Abnahme führte ich eine Menge Fiebermittel dem Versuchsorganismus zu. Bei dieser Fiebermittelanwendung kommt die Vermehrung der Stickstoffausscheidung in Betracht. Jaffe und Wolfsohn[2] stellten zuerst fest, dass nach Gebrauch von Salicylsäure und Chinin sowohl beim Menschen als beim Tiere sich die Stickstoffausschidung durch den Harn aufänglich stark vergrössert. Sie betrug bei Salicylsäure z. B. am Hunde im Stickstoffgleichgewicht 10–13% (Kumagawa[3]) und bei mangelnder Nahrungsaufnahme während des Natriumsalicylatgebrauchs 18–20% (C. Virchow[4]), beim Menschen nach 9 und 15 g 10% (Salome[5]) der vorher bestehenden Ausscheidung. Die Verminderung der Stickstoffausscheidung tritt consecutiv ein und ist inkonstant.

Nach meinen Versuchen an hungernden Hunden war die Vermehrung der Stickstoffausscheidung nach der Anwendung der Fiebermittel bald eine grössere als die Ausscheidung vom vorhergehenden Tage, bald eine geringere. Aus diesen Resultaten kann man ersehen, dass die Fiebermittel den Zellstoffwechsel immer erhöhen (Vgl. Hayashi[6]).

---

1) Prausnitz: Z. f. Biol. **29**, 151 (1892).
2) Jaffe u. Wolfsohn: (1876) Schmiedeberg; Pharmakol. 244 (1906).
3) Kumagawa: Virchow. Arch **113**, 135 (1884).
4) C. Virchow: (1881) Schmiedeberg; Pharmakol. 244 (1906).
5) Salome: (1886) ibid.
6) Hayashi: Pharm. 11 Aufl. 1, 229.

Harnstoff- und Ammoniakausscheidung.

Schöndorf[1], Brugsch[2] und Noorden[3], sowie Böminger und Mohr[4] gelangen für den Hund zu folgenden Ergebnissen: Beim Hungern kann die Stickstoffausscheidung sinken bis zu einem Minimalwert von 75.44%, Mit dieser relativen Verminderung der Harnstoffausscheidung geht einher eine Vermehrung der Ammoniakausscheidung, die im gleichen Verhältnis wächst, wie sich der Harnstoff relativ vermindert. Die Ursache der vermehrten Ammoniakausscheidung liegt in der sog. Hungeracidosis, auf die weiter unten noch eingegangen wird, d. i. in der vermehrten Ausscheidung organischer und anorganischer Säuren.

Meine Versuche bestätigten auch diese Resultate, resp. dass sich die Harnstoffausscheidung beim Hungern im allgemeinen vermindert und die Ammoniakausscheidung dagegen vermehrt. Der Fiebermittelgebrauch beeinflusst auch die Harnstoffausscheidung und zwar vermehrend. Dagegen bleibt die Ammoniakausscheidung fast unverändert. Dadurch sehe ich die Zunahme von Harnstoffausscheidung neben der von Harnsäure als einen grossen Faktor bei der Gesamtstickstoffzunahme beim Fiebermittelgebrauch an.

Aminosäurenausscheidung.

Den sog. Aminosäurenstickstoff fand Brugsch[5] im Hungerversuche an Succi bei Phosphorwolframsäurefällung erhöht (statt normal 2–3%, 3.7–6.9%). Indessen zeigten Brugsch und Hirsch im Hungerversuch an der Hungerkünstlerin Schenk, dass die mit Naphtalinsulfochlorid reagierenden Körper als Aminosäure im Hungerharn nicht vermehrt sind. Daher stellten Halpern[6] und Brugsch die Vermehrung von Aminosäureausschidung beim Hungern fest, wobei deren Menge als ein Massstab für abnorme Abspaltung angesehen wird. Eppinger[7] behauptete, dass die Bedeutung der Aminosäure darin liege, dass sie sich als Neutralisationsmittel und somit als eine entgiftende Substanz aus den überschüssigen beim Hungern entstehenden organischen Säuren bilde.

---

1) Schöndorf: Pflüger. Arch. **117**, 257 (1907).
2) Brugsch: Z. f. exp. Path. u. Ther. **1**, 419 (1905).
3) Noorden: Hb. d. Path. d. Stoffw. **1**, 517 (1906).
4) Böminger u. Mohr: Z f. exp. Path. u. Ther. **3**, 675 (1906).
5) Brugsch: Z. f. exp. Path. u. Ther. **1**, 419 (1905).
6) Halpern: Bioch. Zbl. **2**, 68 (1904).
7) Eppinger: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **46**, 321 (1901).

Mein Versuch zeigte auch mehr oder weniger eine Vermehrung von Aminosäurenausscheidung beim Hungern. Auch nach dem Natriumsalicylatgebrauch nimmt sie ein wenig zu.

Harnsäureausscheidung.

Die Harnsäure und die Purinbasen im Harn sind endogene und exogene Ausscheidungen. Daher werden sie beim Hungern nach gemischter Diät auf ein Minimum reduziert, wie man in meinem Versuch findet. Auch eine vermehrte Harnsäureausscheidung wird durch die Salicylsäure bewirkt.

Ulrici[1] fand sie im Versuch an sich selbst von durchschnittlich 0.596 auf 0.878 g, also fast um 48% gesteigert. Bei meinem Versuche beträgt die deutliche Vermehrung 0.002–0.031 g nach Gebrauch von Natriumsalicylat. Die Harnsäureentstehung und Zersetzung geschieht wie folgt. Durch die zwei Amidasen (Desaminierungsenzyme), Adenase und Guanase (Jones,[2] Schittenhelm[3] und Burian[4]) wird das Adenin und Guanin in Hypoxanthin, bzw. Xanthin übergeführt, und aus dem letzteren entsteht durch ein Oxydationsenzym (Xanthinoxydase), wie es Burian, Horbazewski[5], Spitzer[6], Wiener[7] u.a. bestätigt haben, die Harnsäure. Die Zersetzung der Hernsäure kann nach den zahlreichen Untersuchungen von Chassevant, Ascoli, Jacoby, Wiener, Schittenhelm, Burian[8], Batteli und Stern[9], ferner Wiechowski[10] in mehreren Organen, wie Leber und Nieren, geschehen, und diese Harnsäurezerstörnng, die man Urikolyse oder Urikase nennt, ist ein enzymatischer Vorgang. Burian bewies in seiner Arbeit, dass die Vermehrung der Harnsäureausscheidung durch Salicylsäuregaben so zustande kommt. Indessen konnte Burian auch zeigen, dass wenn man zu einem Rindsleberauszug mit Xanthinzusatz Salicylsäure zufügt, bei der Digestion regelmässig

---

1) Ulrici: Arch f. exp. Path. u. Pharm. **46**, 321 (1901).
2) Jones u. Winternitz: Z. f. phys. Chem. **44**, 1 (1905), ibid. **42**, 343 (1905).
3) Schittenhelm: ibid. **42**, 251 (1905), **48**, 228 (1905).
4) Burian u. Walter Hall: Z. f. phys. Chem. **38**, 372 (1903), Ergeb. d. Phys. **3**, 85 (1904).
5) Horbazewski: ibid. **18**, 341 (1894).
6) Spitzer: Pflüg. Arch. **76**, 192 (1899).
7) Wiener: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **58**, 93 (1908).
8) Burian: Z. f. phys. Chem. **43**, 498 (1904–5).
9) Batteli u. Stern: Bioch. Z. **19**, 219 (1909).
10) Wiechowski: Hofmeist. Beitr. **9**, 295 (1907).

mehr Härnsäure als bei der Kontrollprobe vorgefunden wird. Daher gilt, dass die Wirkung der Salicylsäure ausschliesslich in einer Beschleunigung der Fermentreaktion besteht.

Kreatin-Kreatininausscheidung.

Es wurde über den Kreatin-Kreatininstoffwechsel schon geschrieben, und ich konnte keine deutliche Veränderung der Kreatin-Kreatininausscheidung beim Hungern bemerken. Sehr bemerkenswert ist die typische, regelmässige Vermehrung der Kreatinausscheidung, die an Hunden und bei gesunden Menschen nach dem Gebrauch der Fiebermittel eintritt. Die Veränderungen dieser Ausscheidungen sind so regelmässig und bedeutend, dass sie mit denen beim Hungern durchaus nicht verwechselt werden können. Die Ausscheidung kehrt allmählich wieder zur Norm zurück. Auch diese Ausscheidungs verhältnisse verlaufen auf dieselbe Weise wie beim Hungerversuche sowie im Stickstoffgleichgewicht.

Gottlieb[1] stellte fest, dass das Kreatin und Kreatinin aus Vorstufen gebildet und zu Abbauprodukten zersetzt werden. Wie auf die Bildungs- und Abspaltungsverhältnisse die Fiebermittel einwirken, will ich im nächsten Kapitel beschreiben. Ich füge hier nur hinzu, dass das Kreatin durch die Fiebermittel selbst in Kreatinin übergeht, wogegen das Umgekehrte nicht stattfindet.

Wenn man in Kreatinlösung eine Menge Salicylsäure löst und das Ganze 2–3 Stunden lang auf kochende Wasserbade erhitzt, so geht das Kreatin grösstenteils in Kreatinin wie bei der Mineralsäureeinwirkung über. Doch ist das bei anderen Fiebermitteln nicht der Fall.

Ungeachtet der Zellstoffwechsel nach der Resorption von Fiebermitteln erhöht und die Gesamtstickstoffausscheidung durch den Harn vermehrt ist, ist doch die Kreatininausscheidung vermindert und dagegen die Ausscheidung von Kreatin, der Vorstufe vom Kreatinin, vermehrt.

Diese Verhältnisse werden die nächsten Versuche klar stellen. Leathes[2], Senator[3] und Klercker[4] bestätigten, dass die Kreatininausscheidung bei andauernden Fieberzuständen immer vermehrt ist.

1) Gottlieb: Z. f. phys. Chem. **52**, 1 (1907).
2) Leathes: Jl. of Phys. **35**, 205 (1907).
3) Senator: Virch. Arch. **68**.
4) Klercker: Z. f. klin. Med. **68**, 22 (1905).

Dieses Resultat mag mit folgenden Tatsachen zusammenhängen, mit der Vermehrung der Kreatinausscheidung bei den Diabetikern (Krause[1] und Bürger[2]), der Verminderung von Muskelkreatin nach der Kohlenhydratfütterung (Myer und Fine[3]), der Temperatursteigerung bei überschüssigem Zuckergehalt im Blut nach Zuckerstich. In meinem V. Versuch vermehrte sich die Kreatininausscheidung am Fiebertag, und nach der Fiebermitteleinnahme nahm sie ab. Mit dem Temperaturabstieg sowohl als auch durch die Fiebermitteleinnahme stieg die Kreatinausscheidung in doppelter Weise.

Über das Verhalten des Kreatins bei Gegenwart von Fiebermitteln bei der Autolyse.

Im vorigen Kapitel stellte ich fest, dass bei gesunden Menschen und Hunden nach Gebrauch von Fiebermitteln die Vermehrung der Kreatinausscheidung und Verminderung des Kreatinins stattfindet. Jetzt will ich untersuchen, ob die Fiebermittel die Wirkungen der Kreatin abbauenden (Kreatase, Kreatinase) oder bildenden Fermente beeinflussen.

Experimenteller Teil.

Herstellung von wirksamen Fermentlösungen.

Die Fermentlösungen wurden nach Gottliebs und Stangassingers[4] (Vgl. Rothmann[5] und Seemann[6]) Verfahren aus Blut, Leber und Skelettmuskeln von Hund, Schwein und Kaninchen hergestellt. Der Hund wurde in Morphinnarkose durch Verblutung getötet. Die vorher rasierte Haut wurde vor dem Verbluten mit Alkohol gereinigt und die Carotis mit sterilen Instrumenten blossgelegt; das Blut floss aus steriler Kanüle direkt in sterile Glasgefäss, das mit Glasperlen beschickt war, um durch Schütteln das Blut zu defibrinieren und mit Toluol zu sättigen. In gleicher Weise wurden Leber und Muskel mit sterilen Instrumenten entnommen und sogleich in ein Gefäss mit steriler physiologischen Kochsalzlösung und Toluolschicht

1) Krause: Jl. of Phys. **48**, Proc. 48 (1914).
2) Bürger u. Machwitz: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **74**, 222 (1913).
3) Myer u. Fine: Jl. of biol. Chem. **15**, 305 (1913).
4) Gottlieb u. Stangassinger: Z. f. phys. Chem. **52**, 1 (1907).
5) Rothmann: ibid. **57**, 131 (1908).
6) Seemann: Z. f. Biol. **69**, 333 (1907).

versenkt. Die Apparate zur Zerkleinerung der Organe und die Koliertücher wurden gleichfalls vorher sterilisiert. Die Organe wurden fein zerhackt und mit physiologischer Kochsalzlösung eine halbe Stunde durchgerührt und durch Zentrifugieren die Gewebsteile von der Lösung getrennt. Die zurückgebliebenen Gewebsteile wurden mit der Pressmaschine ausgepresst. Die Lösung und der Presssaft wurden vermischt und zu den folgenden Versuchen verwendet, ohne dass man sie weiter zu filtrieren brauchte. Die weitere Behandlung nahm von dem Tode des Hundes an gerechnet 3 Stunden in Anspruch. Die Fermentlösung von der Schweinsleber wurde wie die Hundeorganextrakte gewonnen. Das Kaninchenblut wurde ohne Narkose aus der Art. Carotis aseptisch entzogen, im Eisschrank 24 Stunden lang stehen gelassen und durch Zentrifugieren von den Blutzellen befreit. Bei der Fermentlösung vom Hundemuskel entsprechen je 50 ccm 100 g Hundemuskel und bei der aus der Schweinsleber 50 ccm 30 g Lebergewebe.

Zugesetzte Fiebermittel. Natriumsalicylat, Aspyrin und Antipyrin, ferner Salicylsäure und Milchsäure dienten zum Vergleich. Alle Arzneien wurden in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, und zwar Antipyrin und Natriumsalicylat zu 10%, Aspyrin und Salicylsäure bis zur Sättigung bei 37°C, ferner Milchsäure zu 1%. Die Darstellung des verwendeten Kreatin wurde schon früher beschrieben.

Autolysenversuch. Eine gewisse Menge Fermentlösung wurde mit eine bestimmten Kreatinmenge und Fiebermittellösung versetzt und nach Zugabe von Toluol in den Brutschrank bei 37°C gestellt. Bei der Kontrolle benutzte ich keine Fiebermittel.

Nach Verlauf von 1–60 Tagen wurden der Kreatin- und Kreatiningehalt in diesen eiweisshaltigen Lösungen bestimmt. Als die Kreatin- resp. Kreatininlösung mit Zusatz von Fiebermitteln oder Milchsäure 2 Monate lang in den Brutschrank bei 37°C gestellt wurde, blieb jede Menge konstant.

Die Bestimmung von Kreatin-Kreatinin in der Fermentlösung.

Gottlieb und Stangassinger[1] empfehlen folgendes Verfahren: Die eiweisshaltigen Lösungen werden in 150 bzw. 300 ccm 5% siedende Chlornatriumlösung gegossen, bis zum Auftreten eben saurer Reaktion mit verdünnter Essigsäure versetzt und rasch aufgekocht.

1) a. a. O.

Das auskoagulierte Eiweiss wird abfiltriert und mit siedendem Wasser gut nachgewaschen; das Filtrat davon wird in einem Masskolben auf ein bestimmtes Volumen gebracht und in zwei Teile geteilt. In der einen Hälfte wird das Kreatinin, in der anderen die Gesamtkreatininmenge bestimmt. Zur Bestimmung des Kreatinins wird die eine Portion auf dem Wasserbade unter Zusatz von Baryumcarbonat—zur Neutralisation der zugesetzten verdünnten Essigsäure—rasch zur Trockene gebracht und dann das Verfahren von Folin angewendet. Zur Bestimmung des Kreatins + Kreatinins wird die zweite Portion ohne Zusatz von Baryumcarbonat eingeengt und mit einem Gehalte von 2.2% Salzsäure auf 100 ccm gebracht. Die salzsaure Lösung wird nun zur Umsetzung des vorhandenen Kreatins 3 Stunden auf einem lebhaft siedenden Wasserbade erhitzt und dann zur Trockene in einer Porzellanschale eingedampft. Der so erhaltene Trockenrückstand wird in wenig Wasser gelöst und bei Zimmertemperatur mit der erforderlichen Menge natronalkalischer Pikrinsäure versetzt. Nach 5 Minuten dauernder Einwirkung der Pikrinsäure wird alles in einen Masskolben gespült und auf das erforderliche Volumen verdünnt. Diese Lösung wird filtriert und die klare Lösung auf den Gesamtgehalt von Kreatinin nach Folin untersucht. Statt mit Essigsäure und Kochsalz das Eiweiss zu koagulieren, empfiehlt es sich nach Mellanby, das Gemisch mit Alkohol zu fällen. Bei diesem Verfahren findet noch oft beim Kochen mit Salzsäure eine dunkle Färbung statt. Pekelharing und Hoogenhuyze[1] stellen fest, dass die dunkel gefärbten Leber- und Nierendekokte mit Kolloideisen nicht vollständig klar werden. Rona[2] empfiehlt daher, mit Liquor ferri oxydati dialysati und einer kleinen Menge Magnesiumsulfat zu entfärben.

Ich konnte fast die Dunkelfärbung vermeiden dadurch, dass ich nach Neutralisation und Eindampfen oder von Anfang an in die konzentrierte Lösung ca. 10–20 ccm gesättigte Pikrinsäurelösung goss, einen Masskolben damit auffüllte und filtrierte. Das gelbe klare Filtrat davon wird in einem Masskolben auf ein bestimmtes Volumen gebracht, wozu man dann 10% Natronlauge hinzufügt. Die klare Lösung wird nach 7 Minuten auf das Gesamtkreatinin nach Folin untersucht.

---

1) Pekelharing u. Hoogenhuyze: Z. f. phys. Chem. **64**, 262, ibid. **69**, 395 1910).

2) Rona: Bioch. Z. **27**, 348 (1910).

Bakterielle Untersuchung in Fermentlösungen. Die Anhydrierung und Zerzetzung des Kreatins wird auch durch verschiedene Bakterienarten zustande gebracht. Bei diesen Versuchen wurde durch gründlichen Toluolzusatz nach der Bereitung der Organextrakte und des Blutes für möglichste Abwesenheit von Bakterien gesorgt. In den folgenden Untersuchungen stellte ich eine Fermentlösung als bacterienfrei hin, wenn sie auf Schiefagar geimpft 2 Wochenlang bei 37°C keine Veränderung zeigte.

Theoretischer Teil.

Gottlieb und Stangassinger,[1] sowie Nicola stellten Folgendes fest. Bei der Autolyse der Leber, der Muskel und anderer Organe werden zugesetztes Kreatin und Kreatinin durch verschiedene Fermentvorgänge zerstört. Dazu wird oft Kreatin gebildet (Rothmann[2], Seemann[3]). Nach meinen Autolysenversuchen zeigt sich gebildetes oder vermehrtes Kreatinin in der Fermentlösung mit Fiebermittelzusatz in geringerer Menge als beim Kontrollversuche ohne Fiebermittelzusatz. Daher kann man sagen, dass die Fiebermittel mindestens die kreatininbildende Fermentwirkung hemmen. Die Vermehrung des Gesamtkreatinins bedeutet, dass die Zersetzung von Kreatin und Kreatinin kleiner als die Bildung ist. Im Falle der Vermehrung des Gesamtkreatininwertes ist dieser bei der Fermentlösung mit Fiebermitteln grösser als bei der Kontrolllösung. Damit stören die Fiebermittel die Wirkung der Kreatin-Kreatinin bildenden Fermente.

Man kann sich die gleichen Erscheinungen auch im Organismus vorstellen.

Die Milchsäure beschleunigt wenigstens dagegen diese Fermentwirkungen, und das mag dadurch zustande kommen, dass die Fermente in schwach saurer Lösung besonders günstig wirken. Die Milchsäurebildung erhöht sich bei der Muskelarbeit, wodurch die Fermentwirkung im Muskelgewebe erhöht wird. Diese Tatsache entspricht den folgenden Resultaten: Nach Monari[4], Graham

1) Gottlieb u. Stangassinger: Z. f. phys. Chem. **52**, 1 (1907).
2) Rothmann: Z. f. phys. Chem. **57**, 131 (1908).
3) Seemann: Z. f. Biol. **69**, 333 (1907).
4) Monari: Oppenheimer; Biochem. II 2, 121.

Brown und Cathcart[1] etc. vermehrt sich der Milchsäure- und Kreatiningehalt bei Muskelanstrengung. Ranke glaubte weiter, dass die Milchsäure eine Neutralisationsfähigkeit besitze, die im Muskelgewebe das Kreatin in Kreatinin überführe.

Der Einfluss der künstlichen Temperaturveränderungen auf die Kreatin-Kreatininmenge.

Ich benutzte zu meinen Versuchen Pituitrin und Pituglandol aus der Hypophyse, Adrenalin aus der Nebenniere und Narkotica. Ich will dabei noch einige Untersuchungen über das Verhalten von Kreatin und Kreatinin hinzufügen, wie wir es bei den Temperaturveränderungen sehen, die bei der Anaphylaxie und unter dem Einfluss der Kälte auftreten. Die Versuchsweise war dieselbe wie bei den früheren Versuchen. Allen Versuchskaninchen wurde eine kreatinfreie Diät gegeben, bei welcher sie alles Gegebene völlig auffrassen. Die Arzneimittel wurden streng aseptisch intravenös oder subcutan injiciert.

Die Temperaturmessung des Kaninchens geschah in den Mastdarm mit einem gekrümmten Kaninchenthermometer, das etwas 6 cm bei kleinen Kaninchen, 8 cm bei grösseren Kaninchen tief ohne Anwendung von Gewalt in den Mastdarm eingeführt wurde. Sobald das Thermometer nicht weiter stieg, zog ich das Themometer heraus. Bei der Streckung des Extremitäten fällt bei den Tieren allmählich die Temperatur, so dass man in der normalen Lage messen muss. Ausserdem ist die Fresszeit und die Zimmertemperatur u. a. zu berücksichtigen. Die Körpertemperatur des Kaninchens wurde direkt vor und sofort, ½, 1, 2, 3 und 4 Stunden nach der Injection per anum gemessen. Ich notierte in der Tabelle die Differenz zwischen der Temperatur direkt vor der Arzneiinjection und der am deutlichst veränderten Temperatur nach ½–3 Stunden.

Versuch I.

Verhalten von Kreatin-Kreatinin nach Pituitrininjection.

Fall 1.

Am 12. Versuchstage bei kreatinfreier Nahrung wurde einem Kaninchen an 3 folgenden Tagen 1 ccm Pituitrin täglich einmal (ca.

1) Graham Brown u Cathcart: Jl. of Phys. **37**, 14 (1904).

1 ccm pro kg) subcutan injiciert. Die Kaninchentemperatur sank am 1. Injectionstage 0.8, am 2. Tage 1.2 und am letzten Tage 0.5°C. Dabei bemerkte ich keine deutlichen Veränderungen, aber die Kreatinausscheidung war an allen 3 Tagen mehr als die 3–5 fache der nomalen Menge.

Fall 2.

Einem Kaninchen wurde am 15., 16. und 17. Versuchstage 1 ccm Pituitrin (ca. 0.6 ccm pro kg) täglich einmal subcutan eingeführt. Die Körpertemperatur fiel am ersten Injectionstage 0.75, am 2. Tage 0.5 und am letzten Tage 1.05°C. Die Kreatinausscheidung vermehrte sich dementsprechend stark während der 3 Tage. Aber die Kreatininmenge blieb konstant.

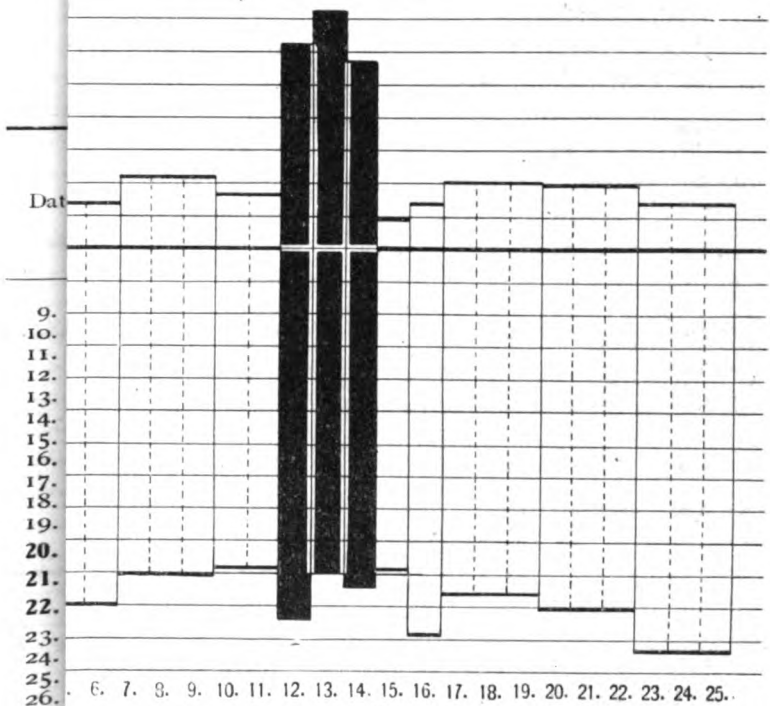
Fall 3.

Am 4. Versuchstage wurde einem Kaninchen 1 ccm Pituitrin (ca. 0.63 ccm pro kg) appliziert. Die Temperatur fiel 0.8°C. Das Harnkreatin war erst am nächsten Tage vermehrt, indem es am Injectionstage fast unverändert geblieben und die Harnmenge zu klein war. Wieder am 9. Tage wurde 0.8 ccm Pituitrin (ca. 0.5 ccm pro kg) injiciert. An Harnkreatin wurde dabei auch am nächsten Tage eine grosse Menge ausgeschieden.

Fall 4.

Einem Kaninchen wurde am 4. Tage 0.5 ccm Pituitrin (ca. 0.38 ccm pro kg) einmal subcutan injiciert, wobei sich die Körpertemperatur und das Harnkreatin fast nicht veränderten. Als dem Tiere 1 ccm Pituitrin (ca. 0.8 ccm pro kg) injiciert wurde, sank seine Temperatur um 0.8°C, und die Harnmenge verminderte sich stark. Das Harnkreatin war am nächsten Tage sehr stark vermehrt und stieg bis zur gleichen Menge wie das Kreatinin.

Pituitrinversuch Fall I.



on Kreatin und Kreatinin in g.

horizontalen Grundlinie deutet an, wie viel Kreatin ausgeschieden wurde

inin.

utet den Injectionstag.

Das Verhalten der Kreatin-Kreatininausscheidung nach Pituitrininjection beim Kaninchen.

Fall V.

Nahrung: Bohnenpresssatz 250 g, Gemüse 100 g.

11. Juli–3. August 1915.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht kg	Bemerkungen: Injectionsdosis von Pituitrin	Bemerkungen: Veränderungen von Körpertemperatur °C	Harn: Menge ccm	Harn: specif. Gewicht	Gesamt-Stickstoff g	Gesamt-Kreatinin g	Kreatinin g	Kreatin g
11. Juli	I	2.090								
12. „	II				640	1.019	1.6326	0.1256	0.1039	0.0252
13. „	III				: 3					
14. „	IV	2.060								
15. „	V				720	1.016	2.0210	0.1241	0.1110	0.0152
16. „	VI				: 3					
17. „	VII	2.060								
18. „	VIII				730	1.011	2.1015	0.1322	0.1157	0.0181
19. „	IX	2.070			: 2					
20. „	X	2.060								
21. „	XI				630	1.017	2.0230	0.1161	0.1054	0.0125
22. „	**XII**	**2.060**	1.0 ccm subcutan inj.	—	: 3					
23. „	**XIII**	**2.100**	„ „ „	—	**125**	**1.022**	**1.7759**	**0.1098**	**0.0820**	**0.0324**
24. „	XIV	2.170			**135**	**1.025**	**1.4442**	**0.1278**	**0.0968**	**0.0360**
25. „	XV	2.090			335	1.012	1.9993	0.1409	0.1120	0.0335
26. „	XVI				225	1.015	1.9393	0.1331	0.1190	0.0165
27. „	XVII									
28. „	XVIII	2.050			505	1.021	1.6485	0.1158	0.1039	0.0139
29. „	XIX				: 3					
30. „	XX									
31. „	XXI	2.110			580	1.019	2.1491	0.1258	0.1128	0.0148
1. Aug.	XXII				: 3					
2. „	XXIII									
3. „	XXIV	2.160			575	1.020	2.1090	0.1340	0.1186	0.0179
					: 3					

Fall 5.

Einem Kaninchen wurde am 12. und 13. Versuchstage eine kleine Menge, nämlich 1 ccm Pituitrin (ca. 0.47 ccm pro kg) eingeführt. Die Körpertemperatur und die Harnkreatin blieben fast unverändert.

Fall 6.

Eine intravenöse Injektion von Pituitrin zu 0.4 ccm (ca. 0.3 ccm pro kg). Die Resultate wie bei Fall 5.

Das Verhalten der Kreatin-Kreatininausscheidung nach Pituitrininjection beim Kaninchen.

Fall VI.

Nahrung: Bohnenpresssatz 200 g, Gemüse 70 g.
Körpergewicht des Kaninchens; anfangs 1.415 kg.

25.–20. Mai 1915.

Datum	Versuchstag	Bemerkungen		Harnmenge	Gesamt-Kreatinin	Kreatinin	Kreatin
		Injectionsdosis von Pituitrin	Veränderungen von Körpertemperatur C°	ccm	g	g	g
25. Mai	I			175	0.0666	0.0503	0.0219
26. „	II			195	0.0759	0.0572	0.0218
27. „	III			200	0.0825	0.0527	0.0346
28. „	**IV**	0.4 ccm intravenös inj.	—	**170**	**0.1044**	**0.0648**	**0.0459**
27. „	V			165	0.0962	0.0648	0.0365
20. „	VI			145	0.0884	0.0667	0.0251

Versuch II.

Verhalten der Kreatin-Kreatininausscheidung nach einer Pituglandolinjection.

Fall 1.

Ein Kaninchen wurde stets mit kreatinfreier Nahrung wie gewöhnlich genährt. Am 11. und 12. Versuchstage wurde dem Tiere je 1 ccm Pituglandol und am 13. Tage 2 ccm davon subcutan injiciert. Die Temperatur sank am 11. Tage um 0.3 und stieg am 12. Tage um 0.4 und am 13. Tage um 1.1°C. Das Harnkreatin war am 11. Tage etwas vermehrt und am 12. und 13. Tage etwas vermindert, wogegen das Harnkreatinin ziemlich stark vermehrt war.

Das Verhalten der Kreatin-Kreatininausscheidung nach Pituglandolinjection beim Kaninchen.

Fall I.

7.–25. August 1915. Nahrung: Bohnenpressatz 250 g, Gemüse 80 g.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht kg	Bemerkungen		Harn		Gesamt-Stickstoff g	Gesamt-Kreatinin g	Kreatinin g	Kreatin g
			Injectionsdosis von Pituglandol	Veränderungen von Körpertemperatur °C	Menge ccm	specif. Gewicht				
7. Aug.	I	2.190			225	1.015	1.5823	0.1451	0.1296	0.0180
8. „	II	2.200			205	1.018	1.7164	0.1469	0.1314	0.0180
9. „	III	2.220			260	1.015	1.9988	0.1495	0.1296	0.0230
10. „	IV	2.235			215	1.016	1.7375	0.1519	0.1314	0.0238
11. „	V	2.240			215	1.017	2.1847	0.1648	0.1429	0.0254
12. „	VI	2.250			250	1.016	2.0637	0.1620	0.1409	0.0244
13. „	VII	2.230			240	1.016	2.0456	0 1504	0.1327	0.0205
14. „	VIII	2.230			235	1.018	2.0013	0.1451	0.1296	0.0180
15. „	IX	2.220			235	1.015	1.9190	0.1495	0.1288	0 0240
16. „	X	2.225			225	1.015	2.0017	0.1543	0.1314	0,0266
17. „	**XI**	**2.190**	1.0 ccm subcutan inj.	0.3°C gefallen	**255**	**1.013**	**1.5110**	**0.1389**	**0.1062**	**0.0379**
18. „	**XII**	**2.200**	1.0 ccm „ „	0.4°C gestiegen	**225**	**1.017**	**2.0182**	**0.1843**	**0.1335**	**0.0241**
19. „	**XIII**	**2.245**	2.0 ccm „ „	1.1°C gestiegen	**150**	**1.025**	**2.1654**	**0.1568**	**0.1495**	**0.0085**
20. „	XIV	2.230			210	1.018	2.3697	0.1451	0.1296	0.0180
21. „	XV	2.235			165	1.020	2.3031	0.1421	0.1292	0.0150
22. „	XVI	2.225			165	1.024	2.3025	0.1495	0.1288	0.0240
23. „	XVII	2.240			155	1.023	2.2654	0.1495	0.1296	0.0231
24. „	XVIII	2.230			195	1.020	2.4142	0.1369	0.1246	0.0150
25. „	XIX	2.230			210	1.018	2.1158	0.1429	0.1335	0,0109

Fall 2.

Am 6. Versuchstage wurde einem Tier 1 ccm Pituglandol subcutan injiciert, wobei die Körpertemperatur und die Kreatin-Kreatininausscheidung fast normal blieben.

Das Verhalten der Kreatin-Kreatininausscheidung nach Pituglandolinjection beim Kaninchen.

Fall II.

Nahrung: Bohnenpressatz 250 g, Gemüse 80 g.

21. September–2. October 1915.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht kg	Bemerkungen: Injectionsdosis von Pituglandol	Bemerkungen: Veränderungen von Körpertemperatur °C	Harn: Menge ccm	Harn: specif. Gewicht	Gesamt-Stickstoff g	Gesamt-Kreatinin g	Kreatinin g	Kreatin g
21 Sept.	I	2.235			165	1.020	2.3031	0.1421	0.1292	0.0150
22. „	II	2.225			165	1.024	2.3025	0.1495	0.1288	0.0240
23. „	III	2.240			155	1.023	2.2654	0.1495	0.1296	0.0231
24. „	IV	2.230			195	1.020	2.4142	0.1365	0.1246	0.0150
25. „	V	2.230			210	1.018	2.1158	0.1429	0.1335	0.0109
26. „	**VI**	**2.250**	1.0 ccm subcutan inj.	0.2°C gestiegen	**225**	**1.015**	**1.9779**	**0.1335**	**0.1279**	**0.0065**
27. „	VII	2.250			180	1.019	1.9603	0.1369	0.1296	0.0085
28. „	VIII	2.260			215	1.019	2.1057	0.1451	0.1350	0.0117
29. „	IX	2.265			215	1.017	2.0308	0.1369	0.1296	0.0085
30. „	X	2.275			210	1.016	1.9107	0.1431	0.1350	0.0095
31. „	XI	2.275			230	1.017	2.1268	0.1451	0.1314	0.0191
1. Oct.	XII	2.290			235	1.016	2.0334	0.1389	0.1296	0.0107
2. „	XIII	2.300			220	1.016	1.9232	0.1263	0.1200	0.0073

Fall 3.

Am 5. Tage wurde einem Kaninchen 1 ccm Pituglandol subcutan injiciert, wonach die Körpertemperatur um 0.55°C fiel. Dabei zeigte die Harnkreatin eine ziemliche Vermehrung.

Das Verhalten der Kreatin-Kreatininausscheidung nach Pituglandolinjection beim Kaninchen.

Fall III.

Nahrung: Bohnenpressatz 250 g, Gemüse 70 g.

4.–13. September 1915.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht kg	Bemerkungen: Injectionsdosis von Pituglandol	Bemerkungen: Veränderungen von Körpertemperatur °C	Harn: Menge ccm	Harn: specif. Gewicht	Gesamt-Stickstoff g	Gesamt-Kreatinin g	Kreatinin g	Kreatin g
4. Sept.	I	2.020			480 : 2	1.013	1.8523	0.1429	0.1253	0.0205
5. „	II	2.030			235	1.014	1.6140	0.1369	0.1246	0.0148
6. „	III	2.110			215	1.014	1.4217	0.1369	0.1185	0.0214
7. „	IV	2.100			185	**1.015**	**1.4954**	**0.1469**	**0.1102**	**0.0425**
8. „	**V**	**2.110**	1.0 ccm subcutan inj.	0.55°C gefallen	160	1.013	0.8700	0.0627	0.0518	0.0064
9. „	VI	2.120			215	1.014	1.5022	0.1246	0.1200	0.0053
10. „	VII	2.120			220	1.013	1.5080	0.1246	0.1185	0.0071
11. „	VIII	2.130			215	1.016	1.6829	0.1429	0.1253	0.0205
12. „	IX	2.120			215	1 013	1.7064	0.1296	0.1185	0.0129
13. „	X	2.110								

Nach Jacoby[1] entsteht Hyperthermie dadurch, wenn man Hypophysenbrei in den Hirnventrikel einführt, ebenfalls bei künstlichen Verletzungen der Hypophyse und bei der Kommunikationstrennung von Hypophyse und Ventrikel. Bei Hypophysenexstirpation tritt ein Temperaturabfall fast konstant als eine Erscheinung der Cachexia hypophyseopriva auf. Man sieht oft eine subnorme Temperatur bei chronischen Hypophysenerkrankungen. Nach Doeblin und Fleischmann[2] wirkt Hypophysenextrakt antipyretisch beim normalen und fiebernden Kaninchen. Aber diese Temperaturveränderung ist nicht immer vorhanden und verschieden je nach frischen oder alten Präparaten.

Bei meinen Versuchen fiel die Temperatur des Kaninchens nach Pituitrininjection (über ca. 0.5 ccm pro kg) fast konstant. Bei Pituglandolinjection fiel sie bald, bald stieg sie. Die Kreatin- und Kreatininausscheidung verhalten sich so, dass bei der Temperaturerniedrigung die Kreatinmenge steigt und bei der Erhöhung der Temperatur die Kreatininmenge. Man bemerkt ohne Temperaturveränderung keine Kreatin-Kreatininveränderungen.

Wir haben verschiedene Veränderunden im Organismus, die als Wirkungen der Hypophysenpräparate Veranlassung zur Vermehrung der Kreatin- oder Kreatininausscheidung geben. Die Hypophysenextrakte wirken im allgemeinen auf verschiedene Muskeln. Von Hedbon und Allen, Cleghorn,[3] sowie von Herring[4] wurde am isolierten Frosch- und Säugetierherzen festgestellt, dass die Hypophysensubstanz auf die Herzmuskel eine starke, direkte Wirkung entfaltet. Dale[5] entdeckte, dass Pituitrin auf die Uterusmuskeln wirkt, und Blair-Bell stellte einen Einfluss auf die Harnblase fest. Pituitrin erregt diese Muskeln in mässigem Grade zu rhythmischen Kontraktionen und ruft eine hochgradige, lang anhaltende Tonussteigerung hervor. Bei der Untersuchung der Wirkung des Pituitrins auf den Dünndarm fanden G. Bayer und Peter,[6] dass eine Vergrösserung der Kontraktionen unter Tonuszunahme eintritt.

Ich schrieb schon Näheres darüber, dass verschiedene solche Muskeltonussteigerungen die Kreatinmenge vermehren. Ausserdem hat die Hypophyse einen Einfluss auf den Blutzuckergehalt. Nach Borchardt[7] tritt nach subcutaner Injection von Hypophysenextrakt beim Kaninchen Hyperglykämie und Glykosurie ein. Die Zuckermenge des Blutes war nach Falta[8] nach Pituitrininjection nicht erhöht. Doch reagierte ein mit Pituitrin vorbehandelter Hund auf Adrenalin mit auffallend grossen Zuckermengen. Hypophysenextrakt erzeugt nach Franchini[9] nur ausnahmsweise Glykosurie, und nach Mochi[10] wird eine alimentäre Glykosurie durch Hypophysenextrakt nicht merklich gesteigert. Es ist nach Hypophysenoperation transitorische Glykosurie beobachtet worden. Eine weitere

1) Jacoby: Bioch. Cbl. II, **32**, 33 (1910–11).
2) Doeblin u. Fleischmann: Z. f. kl. Med. 77 u. 78 (1912).
3) Cleghorn: Jl. of Phys. **2**, 273 (1899).
4) Herring: Jl. exp. Phys. **1**, 121, **2**, 121 (1908), ibid **6**, 1 (1913).
5) Dale: Bioch. Jl. 4, 427 (1909), Jl. of Phys. **38** (1906).
6) Bayer u. Peter: Arch. f. exp. Path. **64**, 204 (1911).
7) Borchardt: Deut. med. Woch. 946 (1908), Z. f. kl. Med. **66**, 332 (1908).
8) Falta: Bidl; Innere sekretion (1913).
9) Franchini: Berl. kl. Woch. 14–16 (1910).
10) Mochi: Bidl; Innere sekretion (1913).

für die Hypophysenextrakte (eine Substanz im mittleren Lappen) charakteristische Wirkung ist die Steigerung der Diurese, welche nach Magnus und Schaefer nach intravenöser Injection eintritt. Schaefer konnte durch mechanischen Reiz beim Hunde eine mehrere Tage anhaltende Polyurie hervorrufen. Aber beim Injectionsversuch mit Pituitrin vermindert sich die Harnmenge im Gegenteil beim Tiere, ja steigert sich oft zur Anurie.

Nach meinen Versuchen verminderte sich bei Pituitrininjection die Harnmenge immer und bei Pituglandolinjection stieg die Diurese, da das Pituglandol vielleicht den mittleren Hypophysenlappen enthielt.

Über die Stoffwechselversuche in bezug auf Hypophyse an Tieren existieren leider noch keine eindeutigen Resultate. Nach Oswald merkt man beim Fütterversuche mit Hypophysensubstanzen beim Hunde keinen Einfluss auf die N-ausscheidung. Anderseits beobachtete Malcolm bei der Verabreichung von frischen Präparaten die Vermehrung der N-ausscheidung, bei der Fütterung von trockner Hypophyse jedoch das Gegenteil. Falta erhielt nach der Injection von Pituitrin beim Hunde eine ausgesprochene Steigerung des Eiweissumsatzes. Die intravenöse Injection des Hypophysenextraktes erzeugt nach Franchini beim Kaninchen eine vermehrte Ausscheidung von Stickstoff. Nach subcutaner Injection von Extrakten der Hypophyse erhielt Mochi an nüchternen Kaninchen eine Steigerung der N-ausscheidung.

Ich beobachtete bei meinen Kaninchenversuchen eine vermehrte Ausscheidung von Stickstoff nach Pituitrininjection, dagegen das Gegenteil nach Pituglandoleinführung. Nach meinen Beobachtungen erzeugt die Injection von 1 ccm Pituitrin schon eine sofort folgende Harnentleerung und meist Kotabfluss, dagegen nicht die Pituglandolinjection unter 2 ccm. Daher können wir Pituitrin eine stärkere Wirkung auf die Muskeln als dem Pituglandol zuerkennen, dementsprechend eine stärkere Veränderung der Kreatinausscheidung.

Versuch III.

Verhalten der Kreatin-Kreatininausscheidung bei Adrenalininjection.

Fall 1.

Einem Kaninchen wurde am 11. Versuchstage 0.5 ccm 1000 fach verdünnte Adrenalinlösung subcutan injiciert, wonach die Körpertemperatur um 0.7°C stieg. An den folgenden 2 Tagen, dem 12, und 13., wurde wieder täglich einmal 1.0 ccm gleicher Lösung injiciert, und die Körpertemperatur des Tieres stieg am 12. Tage um 1.0°C und am 13. Tage um 0.3°C. Im Urin war Zucher 2 Tage lang vom 13. Tage an nachweisbar. Das Harnkreatinin war während der 3 Injectionstage bedeutend vermehrt. Am 20. Tage stieg die

Körpertemperatur um 0.9°C bei der Injection von 1 ccm Adrenalinlösung, und im Harn war während 3 Tage nach der Injection Zucker nachweisbar. Die Harnkreatininmenge stieg dabei am 20. und 21. Tage mässig an.

Fall 2.

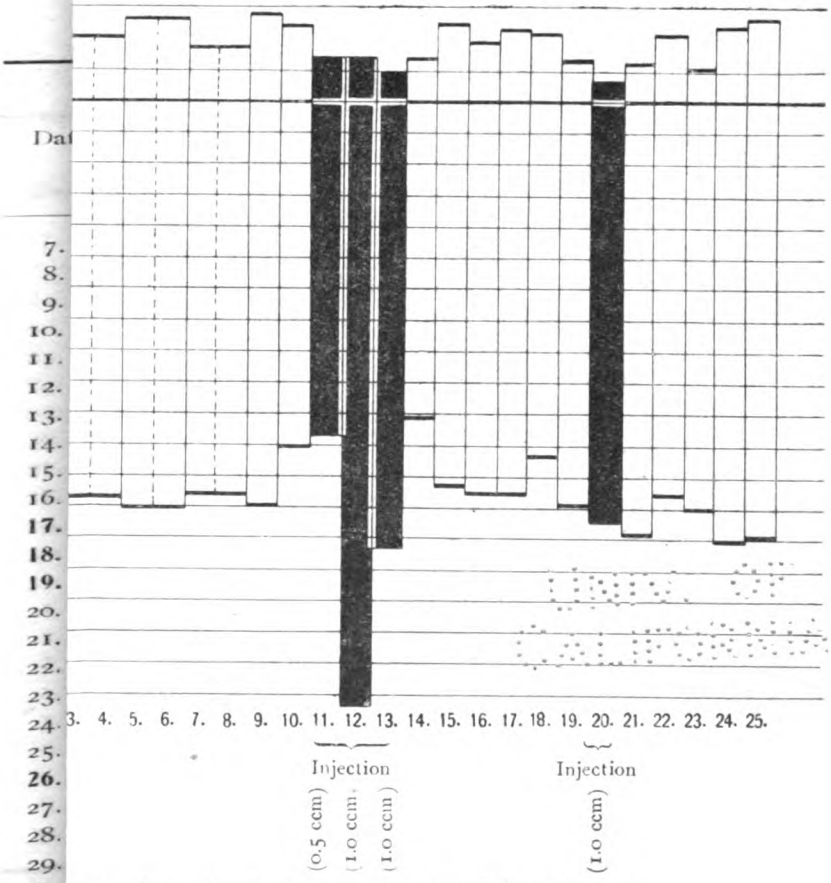
Am 14. Tage des Kaninchenversuchs wurde 1.5 ccm Adrenalinlösung injiciert, und die Körpertemperatur sank im Gegensatz zum vorigen Versuch um 0.8°C. Während 3 Tage war die Zuckerprobe positiv. Nach Injection einer solch grossen Menge Adrenalin steigt das Harnkreatinin mit der Körpertemperatur sehr bedentend, wogegen sich die Kreatinmenge nicht besonders verändert.

Nach Eppinger, Falta und Rudinger[1] erzeugt die subcutane und intraperitoneale Injection von Adrenalin beim Hunde eine zuweilen recht erhebliche Steigerung der Körpertemperatur, während die intravenöse Zufuhr in dieser Richtung weniger deutlich wirksam ist. Es liegen allerdings Angaben vor, denen zufolge das Nebennierenextrakt (Oliver und Schaefer[2]), sowie auch das Adrenalin (Taramasco, Poehl etc) die Temperatur herabsetzt. Freund[3] fand beim Kaninchen der intravenösen Adrenalininjection in der kleinen Menge von 0.025 mg einen leichten, bei 0.05 mg einen starken Anstieg folgen. 0.1 mg bewirkte ein Absinken der Körpertemperatur. K. Feri[4] stellte in Biedls Laboratrium fest, dass das in grösseren Dosen als 1 mg subcutan injicierte Adrenalin bei normalen und künstlich fiebernden Kaninchen die Körpertemperatur stets um ungefähr 1C° herabgesetzt. Biedl fügte hinzu, dass ältere, deutlich rote Adrenalinlösungen unwirksam zu sein scheinen oder temperaturerhöhend wirken.

Aber es ist bisher nicht näher untersucht worden, ob diese Steigerung der Eigenwärme durch eine gesteigerte Wärmeproduktion oder durch die Vermehrung der Wärmeabgabe zustande kommt. Man findet neuerdings in den einzelnen Versuchen das zeitliche Verhältnis von Temperatur und Blutzucker sehr verschieden. Bang scheint recht zu haben, wenn er behauptet, dass die Hyperglykämie nicht vom Temperatursturz bei der Narkose bedingt sei. Dabei sind meine Resultate insofern bemerkenswert, als das Harnkreatinin mit der Temperaturerhöhung bei Adrenalininjection einer kleineren Menge parallel steigt und sich das Harnkreatin mit dem Temperatursturz bei einer grösseren Injectionsmenge in der Dosis von 1–1.5 mg vermehrt, sich dabei der Grösse der Temperaturveränderung gerade an-

1) Eppinger, Falta u. Rudinger: Z. f. kl. Med. 66 (1908).
2) Oliver u. Schaefer: Jl. of Phys. **18**, 231 (1903).
3) Freund: Arch. f. exp. Path. **65**, 225 (1911).
4) K. Feri: Biedl; Innere Sekretion (1913).

Adrenalinversuch Fall I.



24 stünd. Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin in g.

passend. Ich will unten noch Genaueres über Temperatur, Zucker und Kreatin-Kreatinin mitteilen.

Die Adrenalineinverleibung entspricht der Pituitrinwirkung, und zwar inbezug auf die Wirkung auf Muskeln und den Blutzucker. Die Adrenalinhyperglykosurie tritt schon nach Einführung relativ geringer Dosen von 0.01–0.1 mg Adrenalin nach kurzer Zeit auf.

Bei meinen Versuchen hielt die Hyperglykosurie nach Applikation von grossen Dosen manchmal noch einige Tage nach dem ersten Auf treten an. Nach Batteli und Roatta[1] sinkt beim Hunde der Adrenalingehalt der Nebenniere bei Ermüdung nach langstündigem Laufen. Dieses Resultat zeigt den innigen Zusammenhang zwischen Kreatin-Kreatinin und Nebenniere wie Hypophyse indirekt. Über das Verhältnis von Adrenalin und Narkose werde ich beim nächsten Versuche, einem Narkosenversuche, Genaueres mitteilen.

Nach den Untersuchungen von Kraus und Hirsch,[2] sowie Quest zeigt der Stickstoffumsatz gesunder Hunde nach der Adrenalinzufuhr nur eine geringe Steigerung. Bei Hungertieren fanden Eppinger, Falta und Rudinger[3] durch Adrenalin eine starke Steigerung des Eiweissumsatzes.

Beim Kaninchen fand ich den Einfluss des Adrenalins auf die Eiweisszersetzung nicht so bedentend, und die Gesamtstickstoffausscheidung im Harn zeigte manchmal nur geringe Vermehrung.

Versuch IV.

Die Abhängigkeit der Kreatin-Kreatininausscheidung von der Narkosenwirkung.

Th. Stenström[4] und I. Bang[5] stellten über Körpertemperatur und Blutzucker Untersuchungen an. Bang fand neuerdings schliesslich bei seinen verschiedenen Versuchen das zeitliche Verhältnis von Temperatur und Blutzucker sehr verschieden, und die Folgerung scheint also berechtigt, dass die Hyperglykämie nicht vom Temperatursturz bei Urethannarkose bedingt ist. Daher untersuchte ich weiter, ob die Temperaturveränderung bei der Narkose mit der Blut- und Harnkreatin-Kreatininmenge innig zusammenhänge.

---

1) Batteli u. Poatto: Compl. rend. soc. d. biol **54**, 1203 (1902).
2) Kraus u. Hirsch: Z. f. exp. Path. **5**, 233 (1908).
3) Eppinger, Falta u. Rudinger: Z. f. kl. Med. 66 (1908).
4) Th. Stenström: Bioch. Z. **49**, 225 (1913).
5) I. Bang: ibid. **65**, 283 (1914).

4 Kaninchen wurde zunächst eine der Kilogrammzahl des Körpergewichts entsprechende Urethanmenge subcutan injiciert und eine Stunde später 1 g Diuretin. Die Körpertemperatur fiel bedeutend, wie es in der folgenden Tabellen zusammengestellt ist. Das Blutkreatin war 5 Stunden nach der Injection schon deutlich vermehrt, das Harnkreatin am Injectionstage. Aber ich konnte nicht zu verschiedenen Zeiten die Kreatinmenge des Blutserums bestimmen, da ich dazu eine grosse Menge Blut für die Kreatinbestimmung hätte haben müssen.

Der Einfluss der Narkose auf die Kreatin-Kreatininmenge.

Fall 1.

Ein 2.550 kg schweres Kaninchen.

Versuchszeit		Körper-temp-eratur	Serum-kreatin	Bemerkungen
Stunde	Min.	°C	mg %	
a.m. 11	10	38.8	2.55	Blut entzogen
„ 11	20			Urethan 1.2 g inj.
„ 11	40	38.3		
„ 11	50			
p.m. 1	40	38.2		Diuretin 1.0 g inj.
„ 2	40	37.6		
„ 3	40	37.8		
„ 4	40	48.3	3.18	Blut entzogen

Fall 2.

Ein 2.580 kg schweres Kaninchen.

Versuchszeit		Körper-temp-eratur	Serum-kreatin	Bemerkungen
Stunde	Min.	°C	mg %	
a.m. 11	35	39.7		
„ 11	45		2.65	Blut entzogen.
„ 11	50			Urethan 1.0 g inj.
„ 12	45	38.5		Diuretin 1.0 g inj.
p.m. 1	45	39.2		
„ 2	45	39.1		
„ 3	45	39.0		
„ 4	45	39.0	3.47	Blut entzogen

Der Einfluss der Narkose auf die Kreatin-Kreatininmenge.

Fall 3.

Ein 2.280 kg schweres Kaninchen.

4. März		Körpertemperatur °C	Bemerkungen
Stunde	Min.		
a.m. 10	45	39.0	
„ 10	50		Urethan 2.5 g zugeführt
„ 11	50	38.6	
„ 12	00		Diuretin 1.0 g inj.
p.m. 12	50	37.9	
„ 3	50	35 2	

Datum	Harn		Gesamt-Kreatinin	Kreatinin	Kreatin	Bemerkungen
	Menge ccm	specif. Gewicht (600 ccm)	g	g	g	
2.–3. März	440	1.015	0.1192	0.1055	0.0159	
4.–5. „	**300**	**1.012**	**0.1172**	**0.0794**	**0.0439**	am 4. Urethan u. Diuretin inj.
6.–7. „	350	1.015	0.1192	0.1054	0.0158	

Fall 4.

Ein 2.270 kg schweres Kaninchen.

4. März		Körpertemperatur °C	Bemerkungen
Stunde	Min.		
a.m. 10	15	39.4	
„ 10	40		Urethan 2.6 g inj.
„ 10	40	37.5	
„ 10	45		Diuretin 1.0 g zugeführt
p.m 12	40	37.3	
„ 3	40	36.0	

Datum	Harn		Gesamt-Kreatinin	Kreatinin	Kreatin	Bemerkungen
	Menge ccm	specif. Gewicht (600 ccm)	g	g	g	
2.–3. März	300	1.013	0.0812	0.0667	0.0168	
4.–5. „	**160**	**1.010**	**0.1715**	**0.0753**	**0.1116**	am 4. Urethan zugeführt.
6.–7. „	440	1.014	0.1580	0.1001	0.0672	

Nach Schur und Wiesel[1] soll durch langdauernde Narkosen mit Aether oder Chloroform bei Kaninchen eine Abnahme, beziehungsweise Verschwinden des Adrenalins und der Chromierbarkeit der Marksubstanz der Nebenniere, sowie ein Übergang des Adrenalins ins Blut nachzuweisen sein. Hernowski[2] fand bei Kaninchen nach Chloroformnarkose, sowie in Fällen von Operationsschock eine Verminderung der Chromaffinität des Nebennierenmarkes, während Kahn die Befunde von Schur und Wiedel nicht bestätigen konnte, nachdem weder bei der Narkose noch bei der Muskelarbeit ein Übergang von Adrenalin in das Blut oder eine Abnahme des Adrenalins zu konstatieren war. Marchetti gelangte auf Grund seiner Versuche an Katzen zu dem Schlusse, dass unter der Einwirkung des Chloroforms die Nebenniere zunächst an Adrenalin verarmt. Nach Parodi können nach langdauernden Narkosen die morphologischen Zeichen einer Hypersekretion und Proliferation der Elemente der Muskelsubstanz angetroffen werden. Den Einfluss der Muskelarbeit betreffend fand W. Carl[3] bei Fröschen nach lange anhaltenden Strychininkrämpfen mit Kontrollversuchen eine auffallende Abnahme, beziehungsweise sogar Fehlen der chrombraunen Zellen in der Nebenniere. Bei Aethernarkose fand Tsuji[4] neuerdings eine leichte Vermehrung von Blutzucker und Harnkreatin.

Auch ich fänd bei meinen Versuchen eine stärkere Vermehrung von Blut- und Harnkreatin bei der Urethannarkose. Aus den obenerwähnten verschiedenen Versuchen geht hervor, dass die Körpertemperatur, Nebenniere resp. Adrenalin, Muskelarbeit resp. Kreatin-Kreatinin zu einander in naher Beziehung stehen.

Versuch V.

Verhalten des Kreatin-Kreatinins bei Anaphylaxie.

Seit Magendi die anaphylaktischen Erscheinungen entdeckte, sind diese von Behring[5], Buchner, Schittenhelm[6], Friedberger und Mita[7] u.a. weiter untersucht worden. Als Haupterscheinung der Anaphylaxie gilt Schock und Temperatursturz oder Steigerung. Wenn das Antigen bei Reinjection relativ grösser ist, so wird die Körpertemperatur herabgesetzt. Sie steigt bei grössten Dosen von Antigenreinjection und bleibt bei einer geeigneten mittleren Menge unverändert. Aber es sind noch keine Untersuchungen über die Genese der Temperaturveränderungen bei Anaphylaxie angestellt

1) Schur u. Wiesel: Wien. kl. Woch. (1908).
2) Hornowski: Arch. med. exp. Path. **21**, 712 (1909), Virch. Arch. **198**, 93 (1909).
3) W. Carl: Deut. med. Woch. 40 (1911).
4) Tsuji: Bioch. Jl. **9**, 449 (1915).
5) Behring: Berl. kl. Woch. 157 (1901).
6) Schittenhelm: Z. f. exp. Path. 448 (1912).
7) Friedberger u. Mita: Z. f. Imm. **10**, 216 (1911).

worden. Das Kaninchen ist nicht so empfindlich für die anaphylaktischen Reaktion als die Meerschweinchen. Nach mehreren Autoren wird ein anaphylaktischer Anfall erst bei einer intravenösen Reinjection von 2-3 ccm Serummenge nach 1 ccm Vorinjection hervorgerufen.

Fall 1.

Einen Kaninchen wurde 1 ccm Rinderblutserum als Vorbereitungsinjection intraperitoneal eingeführt. Am 9. Tage nach der Vorinjection spritzte ich 5 ccm Rinderserum in die Ohrvenen ein, worauf das Tier mit ziemlich starken anaphylaktischen Erscheinungen reagierte. Das Tier streckte die Hinterbeine, hatte schwache Krämpfe, Atemnot und Harnentleerung. Die Körpertemperatur sank über 0.4°C. Nach über 1 Stunde kehrte die normale Temperatur zurück. Die Harnkreatinmenge war am Reinjectionstage vermehrt und auch das Kreatinin etwas.

Fall 2.

Am 9. Tage nach der Sensibilisierung wurde einem Kaninchen 2.5ccm Rinderserum intravenös eingeführt, wonach die Temperatur um 1.25°C stieg. Die Temperatursteigerung kehrte nach 2 Stunden zur Norm zurück. Kreatinmenge am Injectionstage nicht verändert, dagegen stark vermehrtes Harnkreatinin. Ich erfuhr auch bei diesem Versuche, dass die Mengenverhältnisse von Kreatin und Kreatinin von der Körpertemperatur abhängig sind.

Versuch VI.

Einfluss der Kalte auf den Kreatin-Kreatiningehalt.

Montuori[1] fand thermischen Verhältnisse beeinflussende Stoffe im Blut eines künstlich erhitzten oder abgekühlten Tieres, wenn dieses Blut einem anderen Tiere injiciert wird. Auf die Temperatur des transfundierten Blutes selbst kommt es bei der Wirkung nicht an. Das Blut erhitzter Tiere (heisse Bäder, Aufenthalt in der Sonne oder im heissen Raume, Tetanisieren) erhöht die Wärmeausgabe, die der transfundierten Menge ungefähr proportional ist. Im Gegensatz wirkt das Blut abgekühlter Tiere (kalte Bäder, Eis, Duschen) umgekehrt.

1) Montuori: Herrmann's Jahresb. **13**, 101 (1904).

Dabei blieben Atemfrequenz und Kreislauf unverändert und die Hautgefässe normal. Daher schloss er Regulation durch Wärmedyspnoe aus. Die Muskeln sind, wie seine Versuche mit Muskelblut zeigen, die Hauptquelle der thermoregulatorischen Substanzen und anderseits auch die Hauptstätte ihrer Wirkung.

Man sieht also, dass sich das Blutkreatinin bei künstlicher Erwärmung oder Tetanisierung vermehrt. Ich will weiter untersuchen, ob sich das Blutkreatin bei künstlicher Abkühlung vermehrt. Die Zimmertemperatur wurde mit einem Maximum-Minimumthermometer gemessen.

Versuch.

Ein Kaninchen wurde einen Tag lang am 6. Versuchstage in einen mit Eis gekühlten Kaninchenkasten mit Luftzug gebracht. Am 14. Versuchstage wurde das Kaninchen von 1 Uhr p.m. bis zum Mittage des 15. Versuchstages in dem Kasten eingeschlossen. Die tägliche Zimmertemperatur ist in der folgenden Tabelle wiedergegeben. Das Harnkreatin vermehrte sich am Kältetage und am nächsten Tage bedeutend. Die Kreatininmenge stieg an diesem Tage auch etwas, besonders aber am nächsten Tage durch den Kälteeinfluss, Kreatinin war zum Teil aus Kreatin entstanden. Auch die Harnmenge und der Gesamtstickstoffgehalt waren am Kältetage dentlich gesteigert. Nach meinen Versuchsresultaten vermehrt sich die Kreatinmenge durch Abkühlung des Tieres. Ich fand nach der Kreatineinführung Temperatursturz und Temperatursteigerung nach Kreatininzuführung, wie die folgenden Versuche zeigen. Wir können nach meinen Versuchen die Resultate Montnoris deutlich erklären, weil die Kreatininmenge im Blute der erhitzten oder tetanisierten Tiere sich vermehrt und der Kreatingehalt sich im Blute abgekühlter Tiere steigert.

2. Die Veränderungen der Körpertemperatur nach einer Kreatin- und Kreatininjection.

Experimenteller Teil.

Herstellung der Injectionslösung.

Über die Darstellung von Kreatin schrieb ich schon im ersten Kapital. Zur Herstellung von Kreatinin erwärmte ich Kreatin 2

Stunden lang mit 4.5% Schwefelsäure auf kochenden Wasserbade mit Rückflusskühler. Die Schwefelsäure wurde mit Baryumcarbonat entfernt, das Filtrat zur Trockne eingedampft und mit Alkohol extrahiert. Das Filtrat wurde von Alkohol befreit und aus heissem Wasser umkristallisiert.

Das Kreatin und Kreatinin wurden in steriler physiologischer Kochsalzlösung gelöst, bis 38–40°C erwärmt und injiciert.

Injectionsmodus.

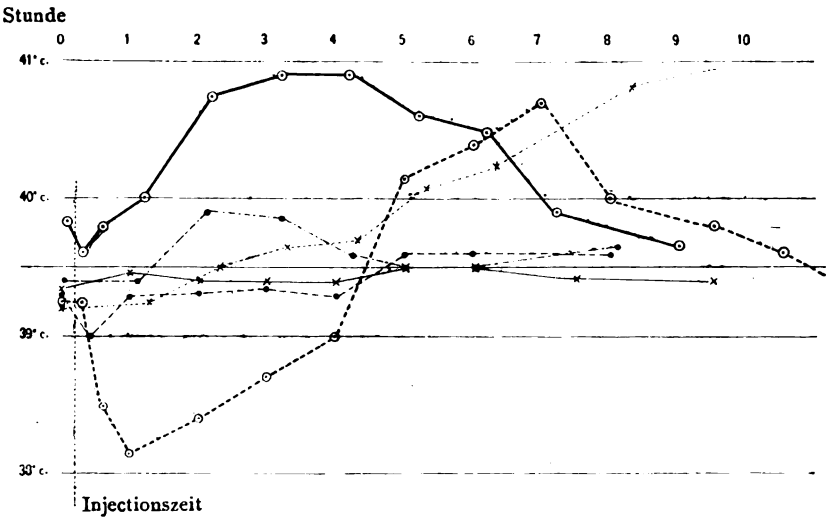
Die Lösungen wurden aseptisch intravenös, intraperitoneal oder subcutan ungefähr 1 Kilogramm schweren Kaninchen injiciert.

Temperaturmessung wie bei den vorigen Versuchen.

Die Breite der Tagesschwankung der Temperatur des Normaltieres betrug höchstens 1°C. Bei meinen Versuchen blieb sie unter 0.5°C. Doch erfolgt diese Veränderung langsam und allmählich, niemals kritisch wie bei der Verabreichung eines fiebersteigenden oder fieberherabsetzenden Mittels.

Der Einfluss der Injection auf die Körpertemperatur.

Die Temperaturveränderungen nach der Injection von Kreatin oder Kreatinin wurden kurvenmässig dargestellt,



Verschiedene Temperaturkurve nach der Injection von ⊙———⊙ Kreatinin (1), ⊙- - - -⊙ Kreatin (4), ●———● 5% Kochsalz (16), ●· · · · · ● physiologischer Kochsalz (14), ×·····× inficierter Kochsalzlösung (17) und ×———× noamale Temperaturkurve beim Kaninchen.

Bei der Kreatininjection.

Fall 1. Ein 0.7 kg schweres Kaninnchen. Wie die Figur zeigt, wurde 8ccm einer 2% Kreatininlösung subcutan injiciert. Die Körpertemperatur des betreffendem Kaninchens begann 30 Minuten nach der Injection zu steigen, nach und nach stärker, bis nach 3–4 Stunden das Maximum, nämlich ein Steigen von 1.0°C erreicht war. Allmählich fiel die Temperatur dann wieder und erreichte nach ca. 5 Stunden die Norm.

Fall 2. Ein 0.7 kg schweres Kaninchen. Nach intraperitonealer Injection von Kreatininlösung zeigt die Körpertemperaturkurve den gleichen Typus wie Fall 1., und zwar ein Aufsteigen von ca. 1.5°C.

Fall 3. Ein 1.05kg schweres Kaninchen. Es zeigte nach der intravenösen Injection von 5 ccm 1% Kreatininlösung die gleiche Kurve wie bei Fall 1. und 2., aber die Temperaturveränderung war nicht so deutlich wegen der kleinen Injectionsmenge.

Bei der intravenösen Injection von Kreatinin beginnt immer spätestens nach einer halben Stunde die Körpertemperatur ziemlich kritisch zu steigen, 0.5–1.5°C gemäss der Kreatininmenge und das während 2–4 Stunden. Dann kehrt sie allmählich zur Norm zurück. Die Temperatursteigerung erfolgt bei der intraperitonealen Injection auch fast ganz gleich, doch relativ langsamer. Bei der subcutanen Injection zeigt sich auch gleichmässige Temperatursteigerung. Den folgenden Tag weicht die Körpertemperatur etwas von der normalen ab, und zwar steigt sie bald, bald fällt sie.

Bei der Kreatininjection.

Fall 4. Ein 1.07 kg schweres kaninchen. Auf den im Texte angegebenen Kurven zeigt aufangs die Körpertemperatur nach intravenöser Injection von 10 ccm 2% Kreatinlösung ein kritisches Fallen von 0.7°C, gerade umgekehrt wie bei der Kreatininjection. Nach ungefähr 2 Stunden kehrt die Temperatur zur Norm zurück. Darauf steigt die Körpertemperatur allmählich wie bei der Kreatininjection, wenn auch etwas weinger, und nach ca. 3 Stunden kehrt die Temperatur zur Norm zurück. Diese Temperatursteigerung wird durch das im Organismus aus Kreatin sich bildende Kreatinin veranlasst. Vgl. Fall 18.

Fall 5. Ein 0.65 kg schweres Kaninchen. Intravenöse Injection von 10 ccm 3% Kreatinlösung. Die Temperaturkurve wie bei Fall 4., aber die Wirkungsdauer etwas kürzer.

Fall 6. Ein 0.65 kg schweres Kaninchen. Intravenöse Injection von 7 ccm 3% Kreatinlösung. Die Temperaturveränderung wie bei den früheren Eällen.

Fall 7. Ein 1.05 kg schweres Kaninchen. Intravenöse Injection von 10 ccm 2% Kreatinlösung. Die nachfolgende Temperatursteigerung ist nicht so deutlich, wie im allgemeinen bei intravenöser Injection. Dagegen ist das Fallen kritisch und bedeutender.

Fall 8. Ein 1.15 kg schweres Kaninchen. Bei der intraperitonealen Injection ist die Wirkungsdauer länger als bei der intravenösen.

Fall 9. Ein 1.2 kg schweres Kaninchen. Intraperitoneale Injection von 10 ccm 2.5% Kreatinlösung. Bei dieser intraperitonealen Injection ist die Dauer der Temperaturerniedrigung länger, ca. 3 Stunden, und es wurde eine nachfolgende Temperatursteigerung bemerkt. Das Fehlen der Temperatursteigerung ist wohl auf die langsame Resorption des injicierten Kreatins zurückzuführen, und ein Teil der resorbierten Kreatinmenge wird relativ rasch durch die Niere ausgeschieden.

Fall 10. Ein 1.15 kg schweres Kaninchen. Intraperitoneale Injection von 8 ccm 2.5% Kreatin, ganz gleich wie bei Fall 9.

Fall 11. Ein 1.25 kg schweres Kaninchen. Subcutane Injection von 10 ccm 2.5% Kreatinlösung wie bei der intravenösen Injection.

Kreatin- und Kreatininjection.

Fall 12. Ein 1.05 kg schweres Kaninchen. Es wurden zunächst 5 ccm 2% Kreatininlösung intravenös injiciert, und die Temperatur stieg um ca. 1°C. Es wurden zweitens 5 ccm 2% Kreatinlösung während einer höheren Temperatur intravenös injiciert. Dabei sank die Temperatur ein wenig und begann bald wieder nach ungefähr einer halben Stunde, zu steigen. Die Erhöhung scheint darauf zu beruhen, dass das nachinjicierte Kreatin in Kreatinin übergeht, indem das vorinjicierte Kreatinin seine Wirkung ausübt.

Fall 13. Ein 1.05 kg schweres Kaninchen. Dem Kaninchen wurden erstens 5 ccm 2% Kreatinlösnng intravenös injiciert. Die Körpertemperatur sank aufangs und stieg dann allmählich, wie es die Regel ist, nach 3 Stunden. Als die Temperatur hoch blieb, injicierte ich 5 ccm 2% Kreatininlösung, und die Temperatur stieg noch höher.

Kontrollversuche.

Fall 14. Einem Kaninchen wurden 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös injiciert, wie man auf der Figur sieht. Die Körpertemperatur zeigte nur kurze Zeit die kleine Abnahme von 0.2°C wegen der käiteren Lösung von 35°C.

Fall 15. Ein 1.05 kg schweres Kaninchen. Es erfolgt eine intravenöse Injection von 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung; Resultat gleich wie bei Fall 14. Also konnte ich bei dieser kleinen Injectionsmenge von physiologischer Kochsalzlösung kein Kochsalzfieber bemerken.

Fall 16. Ein 1.77 kg schweres Kaninchen. Intravenöse Injection von 15 ccm 5% Kochsalzlösung. Darnach stieg die Temperatur nur um ca. 0.5°C, also Kochsalzfieber.

Fall 17. Ein 1.85 kg schweres Kaninchen. Intravenöse Injection von 10 ccm inficierter 0.9% Kochsalzlösung. Die Körpertemperatur des Kaninchens begann nach 1 Stunde zu steigen immer mehr und mehr im Typus der Kreatinininjection. Das betreffende Kaninchen ging 2 Tage später an Sepsis zugrunde.

Fall 18. Einem 1.05 kg schweren Kaninchen wurde 15 ccm 1% Kreatinlösung intravenös injiciert und nach verschiedenen Zeiten Blut entzogen. An Kreatin und Kreatiningehalt des Blutserums wurde Folgendes gefunden.

Zeitdauer nach der Injection	Blutserum aus	Gesamtkreatinin in mg %	Kreatinin in mg %
30 Minuten	Ohrvenen	54	Spur
2 Stunden	V. Jugularis	18	0.01
3 „	„ „	6.6	0.03

In normalen Kaninchenblut beträgt der Kreatingehalt ca. 2 mg %, und der an Kreatinin ist spärlich. Der Kreatiningehalt bleibt noch nach 30 Minuten normal, aber das Kreatin vermindert sich ein wenig im Vergleich zum gesamten Kreatin (normales gegenwärtiges Kreatin + injiciertes Kreatin), da die Blutmenge ungefähr 6% des Körpergewichtes beträgt. Nach 4 Stunden vermehrt sich das Kreatinin ungemein, dagegen vermindert sich der Kreatingehalt. Dieser Versuch gibt nur relative Resultate; denn das Kaninchenblut war

wegen Operationseingriffes, Blutentziehung etc. mehr oder weniger verändert. Die Temperaturveränderung geht im allgemeinen beinahe der injicierten Menge parallel. Aber die injicierte Kreatin-Kreatininmenge ist nur eine beschränkte, weil beide Stoffe im Wasser ziemlich schwer löslich sind.

Theoretischer Teil.

Lefmann[1] hat zuerst behauptet, dass an Hunden nur ein kleiner Teil des eingeführten Kreatins im Harn wieder erscheine und dass die Kreatininausscheidung nach Kreatininjection nicht vermehrt sei. Dieser Schluss ist indessen, worauf van Hoogenhuyze und Verploegh[2] schon hingewiesen haben, ganz unberechtigt. Pekelharing und Hoogenhuyze[3] injicierten Hunden und Kaninchen Kreatin und fanden dabei neben einer wechselnden Zunahme der Kreatinausscheidung eine Vermehrung des Harnkreatinins. Wir finden eine Bestätigung dieser Befunde in einer Arbeit von Towles und Voegtlin[4], die nicht nur einen Übergang von Kreatin in Kreatinin, sondern auch den umgekehrten Vorgang in mehreren ihrer Versuche feststellten. Myer und Fine[5] fanden, dass beim Kaninchen von dem injicierten Kreatin 25–80% unverändert im Harne erschien, während 2–10% von dem Kreatinin ausgeschieden wurde und bei subcutaner Zufuhr von Kreatin und Kreatinin eine Steigerung des Kreatingehalts der Muskeln bewirkt wurde und zwar zu 6% über die Norm. Daher kann das parentral eingeführte Kreatin auf dreierlei Weise, teils in Muskelgewebe, teils Kreatin als solches und als Kreatinin durch die Niere ausgeschieden werden. In meinen Versuchen fand ich den Einfluss der Körpertemperatur noch am nächsten Tage, und diese Tatsache scheint den Ergebnissen von Pekelharing, Towles und Voegtlin zu entsprechen. 3 Faktoren scheinen zu bewirken, dass das injicierte Kreatin und Kreatinin schneller ausgeschieden wird. Das Kreatin oder Kreatinin ist ein Zerfallsprodukt von relativ niederer Stufe im Organismus und ist so relativ wenig branchbar. Das Kreatin, das aus dem Muskelgewebe künstlich dargestellt wird, bekommt

1) Lefmann: Z. f. phys. Chem. **57**, 476 (1908).
2) Hoogenhuyze u. Verploegh: Z. f. phys. Chem. **57**, 161 (1908).
3) Pekelharing u. Hoogeghuyze: Z. f. phys. Chem. **64**, 262 u. **69**, 395 (1910).
4) Towles u. Voegtlin: Jl. of biol. Chem. **10**, 479 (1911).
5) Myer u. Fine: Bioch. Zbl. **5**, 198 (1914).

dadurch eine besondere Eigenschaft, da es wie andere Arzneimittel als Fremdkörper wirkt. Der überschüssige Kreatin- und Kreatininhalt im Blut stört die normalen physiologischen Zustände des betreffenden Tieres. Das künstlich dargestellte, auf abnormem Wege eingeführte Kreatin wird durch eine natürliche Schutzwirkung möglichst schnell ausgeschieden oder in Kreatinin umgewandelt. Der Vergleich mit den Kontsollversuchen und die gleichen Ergebnisse bei der intraperitonealen oder subcutanen Injection machen verständlich, dass diese Temperaturveränderungen nicht durch Haemolyse hervorgerufen werden. Das Kreatin und Kreatinin ist im Körpergewebe, besonders im Mushel und Gehirn etc (Beker[1]), in grosser Menge vorhanden und sie üben einen Einfluss auf die Körpertemperatur aus, wenn sie ins Blut eintreten. Ich versuchte hauptsächlich die intravenöse Injection; da sich das Kreatin und Kreatinin auf dem Wege zur Blutbahn bei der intraperitonealen und subcutanen Injection mehr oder weniger verändern kann. Weiter muss man das Kochsalzfieber berücksichtigen. Wenn man einem Kaninchen 20 ccm 3–5% Kochsalzlösung intravenös injiciert, so steigt die Körpertemperatur nach 1–2 Stunden um ungefähr 1°C und kehrt nach 1–2 Stunden zur Norm zurück. Bei der Injection von physiologischer Kochsalzlösung in kleinen Mengen blieb die Kaninchentemperatur fast unverändert. Daher kommt das Kochsalzfieber bei Injection von Kreatin und Kreatininkochsalzlösungen in bezug auf die Temperaturveränderung kaum in Frage. Das Kreatin und Kreatinin scheinen eine chemische Wirkung auf das Wärmeregulationszentrum auszuüben und die Körpertemperatur zu verändern. Man kennt auch eine Anzahl chemisch definierter Substanzen, welche bei geeigneter Applikationsweise Fieber zu erzeugen imstande sind. Ich betone hier besonders die Puringruppe. Die Puringruppe wird mit Kreatin und Kreatinin im Muskelgewebe und Harn konstant gefunden. Mandel[2] war imstande, bei Affen durch Xanthin und Koffeïn Temperatursteigerung zu erzeugen, weswegen er sich für berechtigt hielt, den bei toxischem Gewebszerfalle frei werdenden Purinbasen eine wichtige Rolle beim Fieber, das oft mit einer vermehrten Ausscheidung der Purinkörper einhergeht, zu zuschreiben.

1) Beker: Z. f. phys. Chem. **87**, 21 (1913).
2) Mandel: Amer. Jl. of Phys. **10**, 452 (1904) u. ibid. **20**, 439 (1909).

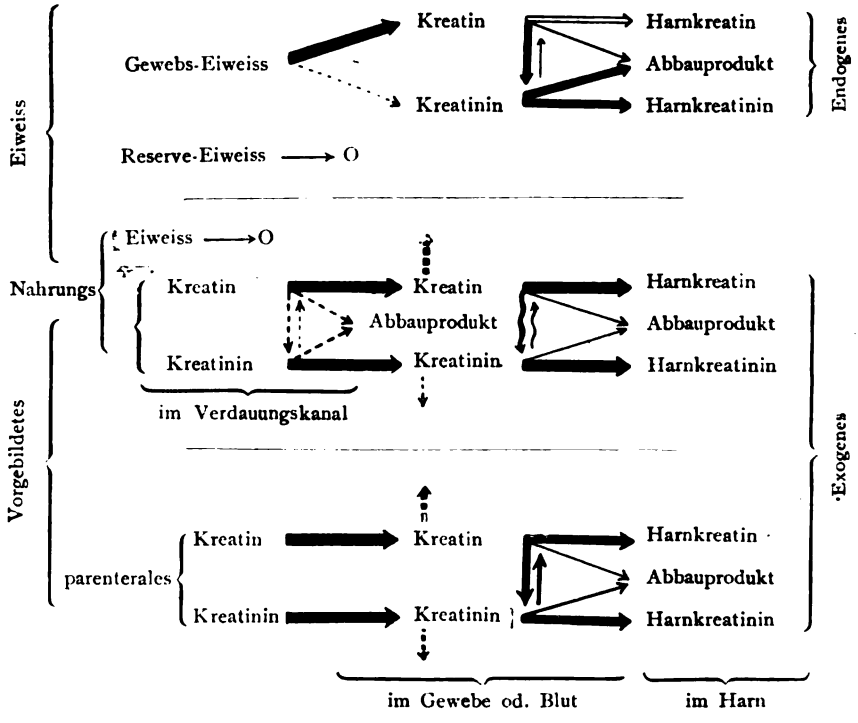
Man kennt schon den Zusammenhang von Muskel und Kreatin-Kreatinin, auch von der Temperatur und Kreatin-Kreatinin, sowie von der Temperatur, Blutzucker und den Narkoticis. Nach meinen verschiedenen Versuchen fand ich, dass die Fiebermittel, Adrenalin aus Nebenniere, Pituitrin und Pituglandol aus der Hypophyse, Narkotica u. dgl. die Kreatin- und Kreatininmenge beeinflussen. Indem die innere Sekretion der Hypophyse und Nebenniere die Körpertemperatur beeinflusst, wirkt sie weiter auch auf die Muskeln und den Kohlenhydratstoffwechsel. Die narkotische Wirkung beeinflusst auch die Körpertemperatur, den Adrenalingehalt im Blute und schliesslich die Kreatin- und Kreatininmenge. Ich fand auch beim letzten Versuche, dass die Temperatur des Organismus nach der Kreatininjection steigt und nach der Kreatineinführung sinkt. Ein sehr komplizierter Zusammenhang besteht zwischen diesen Lebenserscheinungen, der Muskelarbeit, der Funktion von Hypophyse oder Nebenniere und der Körpertemperaturregulierung. Man kann mit diesen festen Beziehungen zwischen Temperatur und Kreatin-Kreatiningehalt die alltägliche Tatsache erklären, dass die Kreatinausscheidung bei der Schwangerschaft, der Menstruation und im Säugling vermehrt ist. Dabei scheint die Kreatinvermehrung auf die Körpertemperatur regulierend zu wirken, die durch übermässige Oxydation im Körper höher steigen kann. Die Mengenverhältnisse der Kreatin- und Kreatininausscheidungen scheinen alle Fälle der chemischen Wärmeregulation erklären zu können.

Resume.

Die Versuche über die Ausscheidung von Gesamtstickstoff, Harnsäure, Ammonniak, Aminosäuren u. dgl. beim Hungern bestätigen die bisherigen Resultate von mehreren Autoren.

1. Über die Kreatin- und Kreatininausscheidung orientiert das nachstehende Schema.

Endogene und exogene Kreatin-Kreatininausscheidung.



Der Pfeil zeigt die Richtung vom chemischen Vorgang und die Dicke der Linie die Stärke an.

Die Doppellinie deutet die Steigerung des Vorganges beim Hungern, und bei Krankheiten an, die punktierte Linie den noch nicht bestätigten Process und die geschlängelte Linie die beim Hungern fast nicht stattfindende Bahn.

2. Der endogene Kreatininstickstoffkoefficient beträgt beim Menschen 11, bei den erwachsenen Hunden 11–15 und beim Kaninchen ca. 20.

3. Die Kreatin- und Kreatininausscheidung verändern sich kaum bei kreatinfreier Nahrung nach langdauerndem Hungern.

4. Die Grösse der endogenen Kreatin-Kreatininausscheidung ist von der Gesamtstickstoffausscheidung unabhängig bei eiweissreicher oder armer Diät und fast konstant.

5. Beschränkte Körperbewegung beeinflusst die Kreatininausscheidung kaum.

6. Das per os eingeführte Kreatin wird bei reichlicher Eiweisszufuhr mindestens zum Teil als solches, das eingeführte Kreatinin beim Hungern zum grössten Teil als solches, das eingeführte Kreatinin grösstenteils unverändert ausgeschieden, wenn man auch keine absoluten Werte angeben kann, weil die Stoffe sich im Verdauungskanal und bei der Resorption mehr oder weniger verändern.

7. Man findet vermehrte Kreatin- und verminderte Kreatininausscheidung bei den Leberkrankheiten bei Tieren und Menschen.

8. Es wird die Gesamtstickstoff-, Harnstoff- und Harnsäureausscheidung bei der Anwendung von Natriumsalicylat vermehrt und dagegen die Aminosäurenausscheidung vermindert.

9. Fieber vermehrt im allgemeinen die Kreatininausscheidung, und Fiebermittel vermindern dagegen die Kreatininausscheidung und vermehren die Kreatinausscheidung.

10. Die Fiebermittel zerstören mehr oder weniger die Kreatinin bildenden und zerstörenden Fermente bei der Autolyse.

11. Endogenes Harnkreatin wird fast immer bei Temperatursturz nach Pituitrin oder Pituglandolinjection bedeutend vermehrt. Dagegen nimmt nach Pituglandoleinführung die Kreatininausscheidung bei Temperatursteigerung zu.

12. Nach Adrenalininjection in kleiner Menge zeigt sich ebenfalls deutliche Kreatininvermehrung bei Temperatursteigerung, und Injection einer grösseren Menge bei Temperaturabstieg bewirkt starke Kreatinzunahme. Daher darf man einen innigen Zusammenhang der Hypophyse, Nebenniere und Kreatin-Kreatinin mit der Körpertemperatur des Organismus annehmen.

13. Bei Temperatursturz durch Urethannarkose fand ich auch die Vermehrung des Blutkreatingehaltes.

14. Die Temperaturveränderung bei der Anaphylaxie geht auch der Kreatin- und Kreatininmenge parallel.

15. Der Kreatingehalt wird durch Abkühlung des Tierkörpers gesteigert, und Kreatinin vermehrt sich bei der Erwärmung. Daher

glaube ich, dass Montuoris sog. chemischen thermoregulatorische Substanzen im Blute grade dem Kreatin und Kreatinin entsprechen.

16. Das parentral injicierte Kreatin erniedrigt die Körpertemperatur. Kreatinin dagegen erhöht sie. Das Kreatin und Kreatinin stehen bei der Wärmeregulierung in einem sehr komplizierten, innigen Verhältnis zu den Funktionen der Hypophyse, Nebenniere sowie der Muskel.

17. Die Milchsäure scheint die Wirkung von Kreatase zu verstärken.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. M. Goto, meinem hochverehrten Lehrer, für die Anregung und Leitung dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

(Aus der I. chirurg. Klinik der Kaiserl. Universität Kyushu, Japan.
Direktor: Prof. Dr. H. Miyake.)

Ueber die chemische Zusammensetzung der menschlichen Blasengalle.

Von

Dr. **R. Toida,**
Assistent der Klinik.

Die chemische Untersuchung der Blasengalle des Menschen ist seit Frerichs (1845) von verschiedenen Autoren wie Gorup-Besanez, Hoppe-Seyler, Jacobsen, Trifanowski, Hammarsten, Majewski und Zebrowski, Birch und Spong u. A. ausgeführt worden. Die Resultate der einzelnen Autoren aber gehen weit auseinander, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass die meisten der Autoren ihre Versuche mit Leichengallen anstellten. Bekanntlich kann man die Galle von Leichen in manchen Fällen nicht als normal ansehen, da einerseits die Galle bei allen schweren oder tödlichen Krankheiten eine nicht unwesentliche Veränderung der Zusammensetzung erleiden dürfte und andererseits die Galle bei Leichen sehr bald nach dem Tode von Bakterien infiziert werden kann.

Ueber die Zusammensetzung der Blasengalle von lebenden Individuen liegt nur eine Arbeit von Hammarsten vor, die sich mit der Untersuchung der Gallen von 2 Personen befasst.

Diesbezügliche Untersuchungen der Blasengalle von Japanern sind meines Wissens noch nicht angestellt worden. Deswegen ist es meine Absicht, mich mit diesem Thema im Nachfolgenden zu beschäftigen, um damit einen weiteren Beitrag zur Kasuistik zu geben und um ferner einen Vergleich zwischen der Blasengalle und der Lebergalle der Japaner und der Europäer anzustellen.

Was die Entnahme der Galle anbetrifft, so wurde die Galle bei Laparotomien wegen anderweitiger Krankheit durch Punktion steril und in so grosser Menge wie möglich entnommen.

Es standen mir zu meiner Untersuchung 16 Individuen vom 22. bis 59. Lebensjahre zur Verfügung, deren Leber, Gallenblase und sonstige Gallenwege frei von Affektionen waren und deren Gallen als völlig normal zu betrachten berechtigt schien.

1. Galle bei Männern.

Nr. 1. Es handelte hier um die Blasengalle eines 35 jährigen Kramers, welcher wegen Ptosis ventriculi laparotomiert wurde. Die Menge der durch Punktion entnommenen Galle betrug 16 ccm. Sie war klar, gelblich-braun, schwach alkalisch und zähflüssig. Spezifisches Gewicht 1030. Bei den genauen Untersuchungen auf Bakterien erwies sich die Galle völlig steril. Trockengehalt bei direkter Bestimmung 12.2744 Prozent.

Nr. 2. Die Galle wurde von einem 39 jährigen Manne gewonnen, der wegen rechtsseitigen Hypernephroms nephroektomiert wurde. Die Menge der Galle wurde auf 16 ccm geschätzt. Die Galle sah gelblichbraun, klar und zähflüssig aus. Reaktion schwach alkalisch. Spezifisches Gewicht 1023. Bakteriologische Untersuchung negativ. Trockensubstanz bei direkter Bestimmung 10.7118 Prozent.

Nr. 3. Die Galle stammte von einem 35 jährigen Manne, welcher wegen gutartiger Pylorusstenose gastroenterostomiert wurde. Punktierte Galle betrug 14 ccm. Die Galle sah klar, gelblich-braun, zähflüssig aus und zeigte alkalische Reaktion schwachen Grades. Bei den Kulturen der Galle waren keine Mikroorganismen aufgegangen. Spezifisches Gewicht 1026. Trockengehalt bei direkter Bestimmung 12.8546 Prozent.

Nr. 4. Die Galle entstammte von einem 38 jährigen Manne, der wegen narbiger Duodenalstenose operiert wurde. Die Menge der entnommenen Galle betrug 15 ccm. Die Galle stellte eine klare, gelblich-braune, alkalische und zähschleimige Flüssigkeit dar. Die bakteriologische Untersuchung der Galle erwies die Galle als völlig steril. Spezifisches Gewicht 1025. Trockengehalt 12.6451 Prozent.

Nr. 5. Hier handelte es sich um 20 ccm Galle eines 38 jährigen Mannes, welcher wegen gutartiger Pylorusstenose gastro-enterostomiert wurde. Die Galle war von einer klaren, grünlich-gelbbraunen,

alkalischen und zähflüssigen Beschaffenheit. Spezifisches Gewicht 1032. Bakteriologische Untersuchungen ergaben negative Resultate. Trockengehalt 13.1479 Prozent.

2. Galle bei Männern.

Nr. 6. Die Galle wurde von einem 49 jährigen Manne gewonnen, welcher wegen Magenkrebses operiert wurde. Die dabei durch Punktion gewonnene Gallenmenge betrug 18 ccm. Dieselbe war klar, gelblich-braun, alkalisch und zähflüssig und steril. Spezifisches Gewicht 1024, Trockengehalt 11.7025 Prozent.

Nr. 7. Die Blasengalle stammte von einem 45 jährigen Manne, bei welchem wegen Ulcus chronicum ventriculi et Stenosis pylori der Magen reseziert wurde. Die entnommene Galle betrug 15 ccm. Sie sah gelblich-braun, klar und zähflüssig aus. Reaktion schwach alkalisch. Auf Agarplatten waren keine Kolonien von Bakterien aufgegangen. Spezifisches Gewicht 1033. Trockensubstanz bei direkter Bestimmung 14.9063 Prozent.

Nr. 8. Die Blasengalle entstammte einem 33 jährigen Bauer, welchem man wegen Magenkrebses den Magen reseziert hatte. Die Menge der entnommenen Galle betrug 24 ccm. Sie stellte eine klare, gelblich-grüne und alkalische Flüssigkeit dar. Konsistenz zähflüssig. Bei der genauen bakteriologischen Untersuchung waren keine Mikroorganismen nachgewiesen. Spezifisches Gewicht 1020. Trockengehalt 6.7720 Prozent.

N. 9. Die Galle wurde von einem Manne von 28 Jahren gewonnen, welcher einen Krebs des Ileocoecalteils und des Colon ascendens gehabt hatte. Die bei der Operation durch Punktion der Gallenblase erhaltene Galle betrug 20 ccm. Sie sah gelblich-braun, klar, zähflüssig aus und war alkalisch und keimfrei. Spezifisches Gewicht 1023. Trockengehalt 15.4089 Prozent.

Nr. 10. Bei diesem Falle handelte es sich um die Blasengalle eines 33 jährigen Bauers, welcher wegen Krebs des S-Romanums operiert wurde. Bei der Punktion der Gallenblase liessen sich 20 ccm Galle in die Spritze aspirieren. Die Galle war völlig klar, gelblich-braun und alkalisch und hatte zähflüssige Konsistenz. Bei der bakteriologischen Untersuchung erwies sie sich steril. Spezifisches Gewicht 1027. Trockensubstanz 12.5020 Prozent.

3. Galle bei Frauen.

Nr. 11. Hier wurde die Galle von einer 54 jährigen Frau gewonnen, welche eine Dilatatio et ptosis ventriculi besass. Die bei der Punktion entnommene Galle schätzte ich auf 15 ccm. Sie sah grünlich gelbbraun, klar und zähflüssig aus und erwies sich schwach alkalisch und steril. Spezifisches Gewicht 1027. Trockengehalt bei direkter Bestimmung 12.9482 Prozent.

Nr. 12. Es handelte sich um 17 ccm Blasengalle, welche einer 22 jährigen, wegen Ulcus duodeni und Ptosis ventriculi operierten Frau entstammte. Die Galle erwies sich als klare, gelblich-braune, zähflüssige und schwach alkalische Flüssigkeit. Bei der bakteriologischen Untersuchung waren keine Mikroorganismen in der Galle aufzufinden. Spezifisches Gewicht 1024. Trockengehalt 11.2593 Prozent.

Nr. 13. Die Blasengalle stammte von einer 51 jährigen Bäuerin, welche wegen Carcinoma ventriculi operiert wurde. Die dabei gewonnene Galle betrug 17 ccm. Sie war klar und schwach alkalisch. Farbe gelblichbraun. Konsistenz zähflüssig. Spezifisches Gewicht 1030. Bakteriologische Untersuchung ergab negative Resultate. Trockengehalt 13.4936 Prozent.

Nr. 14. Die Galle stammte von einer 42 jährigen Frau mit narbiger Duodenalstenose. Gallenmenge 13 ccm. Die Galle zeigte sich völlig klar, gelblich-braun und zähflüssig und alkalisch. Spezifisches Gewicht 1024. Auf Agarplatten gingen keine Mikroorganismen auf. Trockengehalt 10.7539 Prozent.

Nr. 15. Die Galle entstammte einer 41 jährigen Frau, welche einen Krebs des Colon transversum hatte. Die bei der Operation entnommene Galle betrug 17 ccm. Sie sah klar, gelblich-braun und zähflüssig aus und war von schwach alkalischer Reaktion. Bei der bakteriologischen Untersuchung erwies sich die Galle als steril. Spezifisches Gewicht 1028. Trockengehalt 12.4170 Prozent.

4. Galle eines Mannes.

Nr. 16. Die Blasengalle wurde einem 37 jährigen Manne entnommen, der wegen narbiger Pylorusstenose gastro-enterostomiert wurde. Die durch Punktion der Blase entnommene Gallenmenge betrug 25 ccm. Sie stellte eine klare, gelblich-braune, zähschleimige Flüssigkeit dar

und war schwach alkalisch und frei von Bakterien. Spezifisches Gewicht 1032. Trockengehalt 13.1830 Prozent.

Da die Kapazität der Gallenblase unter normalen Verhältnissen kaum 30 ccm erreicht und die Menge der durch Punktion der Gallenblase gewonnenen Galle zum Zwecke der quantitativen Analyse zu klein war, so wurde in den meisten Fällen genau 10 g Galle abgewogen und mit etwa der 10 fachen Menge Alkohol in einem Kolben aufbewahrt. Solche Alkoholmischungen der Gallen, welche von 5 verschiedenen Individuen stammten, wurden vereinigt und analysiert. Im letzten Falle (Nr. 16) aber, wo die Gallenmenge bei der Punktion der Gallenblase bis zu 25 ccm betragen hatte, wurde 21 g Gallen des betreffenden Individuums allein zur Analyse benutzt. So lässt es sich hier in Bezug auf die Schwankung der Zusammensetzung der Galle bei den einzelnen Fällen etwas sagen. Wir können nur den durchschnittlichen Wert angeben. Insofern aber steht es nach direkter Bestimmung der festen Substanzen fest, dass der prozentische Trockengehalt der Galle bei den einzelnen Fällen ziemlich stark variiert (6.7720–15.4089).

Was die Technik der quantitativen Analyse der Galle anbelangt, so rurde die Galle im grossen und ganzen nach den von Hoppe-seyler angegebenen Verfahren verarbeitet. Das spezifische Gewicht der Galle wurde mittelst Mikrometer bestimmt.

Die gefundenen analytischen Daten sind neben denen Hammarstens (Blasengalle) und denen von Prof. Miyake (Lebergalle) in folgenden Tabellen zusammengestellt. Die Zahlen sind hier auf 100 Teile berechnet (Tab. 1.).

Tab. 1.

Autor	Art d. Galle	Nr.	Trocken-subs.	Anorgan. Salze	Mucin u. Farbstof	Gallens. Salze	Seife	Cholesterin	Fett	Lecith.
Hammarsten	Blasengalle	1	17,03		4.19	9,70	1,12*	0,986	0,19	0,223
		2	16,02		4,44	8,70	1,06*	0,870	0,65	0,141
Miyake	Lebergalle	1	1,4367	0,7627	0,2230	0,2812	0,1034	0,050	0,0116	0,0048
		2_a	1,4614	0,8560	0,2182	0,1567	0,1666	0,0416	0,0192	0,0032
		2_b	1,9710	1,0044	0,4126	0,2436	0,2060	0,0404	0,0630	0,0010
		3	1,1480	0,7558	0,0914	0,1006	0,0828	0,0074	0,0338	0,0068
		4	1,4520	0,7737	0,1372	0,2172	0,1540	0,0332	0,0514	0,0054
Toida	Blasengalle	1	12,3026	1,4050	0,9432	8,3671	1,0442	0,2728	0,2386	0,0317
		2	12,1546	1,3210	1,1664	6,5200	2,5693	0,2092	0,3428	0,0259
		3	12,1737	1,4776	0,7804	7,6900	1,5796	0,1752	0,4650	0,0259
		4	12,9818	1,4262	0,8124	9,4940	0,8000	0,2120	0,2162	0,0270

* enthält Fettsäure.

Aus den vorstehenden Tabellen geht hervor, dass der Gehalt der Galle an Seifen bei den Japanern etwas den bei den Europäern übertrifft, während er ihn in Bezug auf alle sonstige Bestandteile, vor allem auf Cholesterin, gallensaure Salzen und Lecithin, weit nachsteht.

Es steht also auch der Unterschied der Zusammensetzung der Blasengalle zwischen beiden Nationen im ganz ähnlichen Verhältnis wie der bei den Lebergallen, welche von Herrn Prof. Miyake genau studiert worden ist.

Wenn wir nun den Gehalt der Blasengalle der Japaner an einzelnen Bestandteilen mit den Bestandteilen der Lebergalle im Vergleich stellen, so finden wir, dass die Blasengalle viel reicher an festen Stoffen als die Lebergalle ist.

Tab. 2.

		Maximum	Minimum	Durchschn.
Trockensubs.	Lebergalle	1,9710	1,1480	1,4938
	Blasengalle	12,9818	12,1546	12,5677
Anorgan. Salze	Lebergalle	1,0044	0,7558	0,8305
	Blasengalle	1,4776	1,3210	1,4077
Mucin u. Farbstoff	Lebergalle	0,4126	0,0914	0,2164
	Blasengalle	1,1664	0,7804	0,9256
Gallensaure Salze	Lebergalle	0,2812	0,1006	0,1998
	Blasengalle	9,4940	6,5200	8,0178
Seife	Lebergalle	0,2080	0,0828	0,1425
	Blasengalle	2,5693	0,8000	1,4983
Cholester.	Lebergalle	0,0500	0,0074	0,0345
	Blasengalle	0,2728	0,1752	0,2173
Fett	Lebergalle	0,0630	0,0116	0,0358
	Blasengalle	0,4650	0,2162	0,3157
Lecithin	Lebergalle	0,0068	0,0010	0,0043
	Blasengalle	0,0317	0,0259	0,0276

Die Durchschnittszahl der Trockensubstanz bei der Blasengalle ist also 8.3 mal so gross wie bei der Lebergalle.

An anorganischen Salzen ist der Gehalt der Blasengalle 1.7 mal so gross wie der Lebergalle.

Mucin und Farbstoff ist bei der Blasengalle 3.3 mal grösser als bei der Lebergalle.

Zwischen der Leber- und Blasengalle zeigt der Gehalt an gallensauren Salzen einen kolossalen Unterschied, so dass die Blasengalle die Lebergalle um das 3.91 fache übertrifft.

Der Seifengehalt ist bei der Blasengalle 10.5 mal so gross wie bei der Lebergalle.

Der Gehalt an Cholesterin beträgt bei Blasengalle das 6.3 fache des Gehaltes der Lebergalle.

Der Fettgehalt ist bei der Blasengalle 8.8 mal so gross wie bei der Lebergalle.

An Lecithingehalt steht die Blasengalle um das 5.4 mal höher als die Lebergalle.

Diese Differenz der Zusammensetzung der beiden Gallen ist wohl dadurch bedingt, dass einerseits die Galle in der Gallenblase gewisse Stoffe (Schleimsubstanz) aufnimmt und gewisse Stoffe (Salzlösung) die Galle verlassen und adererseits dadurch, dass bei der Lebergalle (Fistelgalle) ein nicht unbeträchtlicher Teil von organischen Stoffen, vor allem Gallensäuren, welche im normalen Zustande in den Darm fliessen dort resorbiert und wieder von der Leber sezerniert werden können, durch die Fistel nach aussen entleert wird (Brand).

Nach meiner Untersuchung scheint ein bestimmter geschlechtlicher Unterschied der Zusammensetzung der Blasengalle nicht vorzukommen.

Bei denjenigen Fällen, wo die Gallenblase stark durch die Galle gestaut ist und etwa über 50 ccm oder noch mehr Galle enthält (meist infiziert mit Bakterien), ist die Galle meiner Erfahrung nach viel ärmer an festen Stoffen als die gewöhnliche normale Galle (s. Mitteilungen aus d. mediz. Fakult. d. Kaiserl. Universit. Kyushu, Japan. Bd. 2. 1915).

Schlussätze.

1). Bei meinen Untersuchungen handelte es sich um Blasengalle von lebenden Menschen, welche Galle von verschiedenen Gesichtspunkten als völlig normal zu betrachten berechtigt schien.

2). Da die Menge der durch Punktion der Gallenblase gewonnenen Gallen zum Zwecke der chemischen Analyse zu klein (unter 30 ccm) war, so wurde bei meinen Untersuchungen (ausser einem Falle) die Gallen verschiedener Individuen zusammen analysiert.

3). Die Resultate meiner Versuche ergeben demnach nur einen durchschnittlichen Wert.

4). Nach direkter Bestimmung kann der Gehalt der Galle an festen Stoffen je nach den Fällen stark variieren.

5). Die Unterschiede in der Zusammensetzung der Blasengalle zwischen Japanern und Europäern stehen in ganz ähnlichem Verhältnisse wie die Unterschiede bei den Lebergallen.

6). Die Blasengalle ist im Vergleich zur Lebergalle viel reicher an festen Stoffen, von allem an gallensauren Salzen (40.1 mal), Seifen (10.5 mal), Fetten (8.8 mal), Cholesterin (6.3 mal) und Lecithin (6.4 mal).

7). Geschlechtlicher Unterschied der Gallenbestandteile scheint nicht vorhanden zu sein.

8). Bei der gestauten Gallenblase ist die Galle viel ärmer an festen Substanzen als die gewöhnliche normale Galle.

Herrn Prof. Dr. H. Miyake, der mir diese Aufgabe zur Bearbeitung überwies, erlaube ich mir meinen ergebenen Dank für diese Anregung auszusprechen. Ferner bin ich dem Vorstand des hiesigen medizinisch-chemischen Instituts, Herrn Prof. Dr. M. Goto, der mir in liebenswürdiger Weise die Mittel des Instituts zur Verfügung stellte und den Gang meiner Untersuchung mit Rat und Tat förderte, zur verbindlichsten Dank verpflichtet.

* * *

Literatur.

1. Baginsky, Sommerfeld: Arch. f. Anatom. u. Physiolog. S. 562. 1895.
2. Birch, Spong: Journ. of Physiol. 8. 1887.
3. Bonnani: Maly's Jahresb. 32. 1902.
4. Brand: Pflügers Arch. 90.
5. Copemann u. Winston: Journ. of Physiol. 10. 1889.
6. Hammarsten: Lehrbuch d. physiol. Chemie. 9. Aufl.
7. Derselbe: Ergebnisse d. Physiol. 4. 1905.
8. Hoppe-Seyler: Physiol. Chemie. 1877.
9. Hoppe-Seyler, Thierfelder: Handbuch d. chem. Analyse. 8. Aufl.
10. Jacobsen: Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 6. 1874.
11. Jankau: Experim. Arch. 29. 1893.
12. Majewski, Zebrowski: Maly's Jahresber. 32. 1902.
13. Martiri: Zeitschr. f. Biochem. u. Biophisik. 1913.
14. Menzies: Biochem. Journ. 6. 1912.
15. Miyake: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 101. H. 1.
16. Rosenbloom: The Journ. of biological chemist. Vol. 14. No. 13. 1913.
17. Socolof: Pflüger's Arch. 90.
18. Trifanowski: Pflügers Arch. 9. 1877.
19. Yeo, Herroun: Journ. of Physiol. 5. 1884.
20. Zebrowski: Maly's Jahresber. 31. 1901.

(Aus der I. chirurg. Klinik der Kaiserl. Universität Kyushu, Japan.
Direktor: Prof. Dr. H. Miygke.)

Ueber die Störungen der Magensekretion bei Cholelithiasis.

Von

Dr. **R. Toida,**
Assistent der Klinik.

I. Einleitung.

Das Ergebnis der Untersuchung, das Hohlweg und Schmidt in der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1910 über „Störungen der Magensekretion nach Gallenblasenexstirpation und beim Cysticusverschluss" niedergelegt haben, besagt, dass beim Fehlen, bezüglich dem völligen Funktionsausfall der Gallenblase, so namentlich bei Cholezystoektomierten, bei Schrumpfblase und bei Zystikusverschluss fast ausnahmslos eine Achylie des Mageninhalts zu finden sei, und dass ferner in manchen Fällen bei Feststellung der Achylie zur Diagnose des Zystikusverschlusses und der Schrumpfblase einen wertvollen Anhaltspunkt bieten könnte. Nach ihrer Meinug sei der Salzsäuremangel auf die veränderte Art des Abfliessens sowie auf die qualitative Veränderung der Galle zurückzuführen, da die Gallenblase nach genannten Autoren die Aufgabe hat, einerseits den kontinuierlichen, stärkeren Gallenfluss in den Darm zu verhindern, andererseits die Lebergalle einzudicken, um stets eine hochkonzentrierte und stark wirksame Galle für den Bedarfsfall bereit zu halten. Hohlwegs diesbezügliche Untersuchung an Hunden haben auch die erwähnten Resultate insofern bestätigt, als der Autor nach der Entfernung der Gallenblase 3-mal Salzsäuremangel nachweisen konnte.

Gegen diese Angabe von Hohlweg und Schmidt machte Prof. Miyake (1912) aufmerksam darauf, dass der Salzsäuremangel nicht

der Cholezystoektomie, resp. der Schrumpfblase oder dem Zystikusverschluss, als solcher zuzuschreiben sei, sondern vielmehr der Cholelithiasis selbst. Er fand nämlich, dass die Störung der Magensekretion im allgemeinen bei langdauernden, chronischen Erkrankungen der Gallenwege auftreten kann, während dieses Phenomen keineswegs immer beim Funktionsausfall der Gallenblase zu sehen ist. Er fand so unter 6 Schrumpfblasen nur 3 Fälle von Achylie, während sich in den übrigen 3 Fällen die freie Salzsäure im Grade von 8, 16, und 22 nachweisen liess.

Um nun festzustellen, ob beim Funktionsausfall der Gallenblase die Magensekretion wirklich so gestört wird und ferner, ob und welche Bedingung überhaupt bei der Magenstörung bei Cholelithiasis gegeben sein muss, habe ich auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. H. Miyake diesbezügliche Untersuchungen in einer grösseren Anzahl von Cholelithiasisfällen sowie an Hunden ausgeführt, deren Ergebnisse ich schon zum Teil April 1913 auf den 14. chirurgischen Kongress zu Tokyo mitgeteilt habe. Sie lauteten: 1. Sowohl beim Menschen wie beim Hunde hat die Entfernung der Gallenblase gar keinen bestimmten Einfluss auf die Produktion der Salzsäure des Magens. 2. Sehr oft gibt es selbst Fälle, bei denen man nach Exstirpation der Gallenblase eine beträchtliche Zunahme der Azidität nachweisen kann. 3. Bei den Cholelithiasisfällen, wo nach Entfernung der Gallenblase eine Achylie des Mageninhalts nachzuweisen ist, zeigt sich in der allergrössten Mehrzahl der Fälle auch schon vor der Vornahme der Operation eine solche. 4. Auf Grund der Untersuchungen lag die Vermutung nahe, dass die meisten Patienten, welche an einer chronischen, langdauernden Erkrankung der Gallenwege gelitten haben, sehr wahrscheinlich auch mit einer Atrophie der Magendrüsen insbesondere der Fundusdrüsen sowie einer chronischen Gastritis behaftet sind. 5. Die genannten pathologischen Veränderungen des Magens könnten wohl durch Fortleitung der entzündlichen Reize an den Gallenwegen auf reflektorischem Wege verursacht werden.

Kurz danach im denselben Jahre erschienen die Arbeiten von Magnus und Boss. Die Untersuchungen von Magnus in 14 Fällen konnten die Angabe Hohlweg's nicht bestätigen, indem er sowohl bei funktionstüchtiger wie bei fehlender Gallenblase normale Sekretion des Magens, zum Teil sogar Hyperazidität nach vorgenommener Ektomie nachweisen konnte. Ganz ähnliche Resultate ergaben auch die Versuche von Boss an 20 cholezystoektomierten Patienten.

Dagegen kamen Aldor (1914) und Ohly (1915), welche sich in allerneuester Zeit mit dieser Frage beschäftigt haben, zu den gleichen Schlüssen wie Hohlweg und Schmidt.

Da die Ansichten der Autoren darüber so geteilt sind, so möchte ich nun im Nachfolgenden eine systematische Beschreibung meiner eigenen Untersuchung geben.

2. Tierexperimente.

Bei meinen Experimenten dienten sich als Versuchstiere 4 Hunde von mittlerer Grösse, bei denen eine Magenfistel angelegt worden war. Die Fistelkanüle sass im mittleren Teil des Corpus ventriculi und hatte einen Durchmesser von 1.5 cm.

Bei den Tieren wurde zunächst in einer Untersuchungsreihe die Azidität des Mageninhalts festgestellt, was dann bei ihnen weiter noch mehrmals in verschiedenlangen Zeiten (5 Tage bis 1 Jahr) nach Exstirpation der Gallenblase getan wurde.

Die Entnahme des Magensaftes geschah in der Weise, dass man dem Hunde im nüchternen Zustand, um 1 Uhr Nachmittags gemischte Speise, die aus gekochtem Fleisch, Milch, gekochtem Reis und etwas Sojasauce bestand, zeigte, ohne den Hund aber die Speise fressen zu lassen, sodass dadurch im Hunde nur eine starke Appetit nach der Speise hervorgerufen wurde.

Es floss dann der Magensaft nach wenigen Minuten aus der Kanüle in langsamer Weise. Die Ansammlung des Magensaftes in einem Reagenzglas, welches mittelst eines Gummirohres an der Kanüle befestigt worden war, erwies sich als durchaus zweckmässig, sodass man den Magensaft in 15 bis 20 Minuten bis zu 10 bis 20 ccm oder noch mehr erhalten konnte.

Der Magensaft war meist klar und farblos, oft aber leicht weisslich getrübt oder leicht gelblich-grün gefärbt.

Der dadurch gewonnene Magensaft wurde mit 1/10-Normalnatronlauge titriert. Als Indikator für freie Salzsäure wurde Dimetylamidoazobenzol, für die Gesamtazidität eine alkoholische Lösung von Phenolphtalein zugesetzt. Der Nachweis der Milchsäure geschah mittels der Wuchermann'sche Reaktion. Zur Bestimmung des Pepsins wurde die Biuret'sche Reaktion verwendet.

Versuch 1. Ein dunkelbrauner Hund. Körpergewicht 18.7 Kg. Anlegung der Magenfistel am 20. 11. 1912. Magensaft am 6. 1. nächsten Jahres: Freie Salzsäure 22, Gesamt-

azidität 46, Pepsin deutlich positiv, Milchsäure negativ. Am 7. 1. 1915: Freie Salzsäure 14, Gesamtazidität 24, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 20. Februar: Freie Salzsäure 14, Gesamtazidität 26, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 22. Februar Cholezystoektomie. Magensaft am 27. Februar: Freie Salzsäure 42, Gesamtazidität 61, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 1. März: Freie Salzsäure 44, Gesamtazidität 64, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 13. März: Freie Salzsäure 34, Gesamtazidität 51, Pepsin positiv, Milchsäure negativ.

Versuch 2. Ein weisser Hund. Körpergewicht 16 Kg. Anlegung der Magenfistel am 26. 12. 1912. Magensaft am 7. Januar nächsten Jahres: Freie Salzsäure fehlt, Gesamtazidität 10, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 20. Februar: Freie Salzsäure fehlt, Gesamtazidität 13. Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 27. Februar: Freie Salzsäure 8, Gesamtazidität 26, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 1. März: Freie Salzsäure 10, Gesamtazidität 30, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Cholezystoektomie am 5. März. Magensaft am 13. März: Freie Salzsäure fehlt, Gesamtazidität 8, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 24. März: Freie Salzsäure 30, Gesamtazidität 38, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 22. Dezember: Freie Salzsäure 76, Gesamtazidität 80, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 18. 1. 1914: Freie Salzsäure 88, Gesamtazidität 90, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 2. 2. 1915: Freie Salzsäure 40, Gesamtazidität 52, Pepsin positiv, Milchsäure negativ.

Versuch 3. Ein dunkelbräunlicher Hund. Körpergewicht 13. 9 Kg. Anlegung der Magenfistel am 8. 2. 1913. Magensaft am 27. Februar: Freie Salzsäure 24, Gesamtazidität 44, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 5. März: Freie Salzsäure 52, Gesamtazidität 76, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Cholezystoektomie am 5. März. Magensaft am 13. März: Freie Salzsäure 34, Gesamtazidität 58, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 28. März: Freie Salzsäure 56, Gesnmtazidität 72, Pepsin positiv, Milchsäure negativ.

Versuch 4. Ein schwarzer Hund. Körpergewicht 21.3 Kg. Anlegung der Magenfistel am 22. 2. 1913. Magenuntersuchung am 27. Februar: Freie Salzsäure 6, Gesamtazidität 12, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Am 1. März: Freie Salzsäure fehlt, Gesamtazidität 12, Pepsin positiv. Milchsaure negativ. Am 18. März: Freie Salzsäure 66, Gesamtazidität 86, Pepsin positiv, Milchsäure negativ. Cholezystoektomie am 18. März. Magensaft am 22. März: Freie Salzsäure 60, Gesamtazidität 74, Pepsin positiv, Milchsäure negativ.

Wie aus den vorstehenden Ergebnissen zu entnehmen ist, kann man beim Hunde gar keinen wesentlichen Einfluss der Ektomie auf die Magensekretion konstatieren. Vielmehr gibt es sehr oft die Fälle, die nach Entfernung der Gallenblase eine beträchtliche Zunahme der Azidität zeigen. Bemerkenswert ist, dass in den ersten Wochen nach operativen Eingriffen sehr oft Sub- oder Anazidität des Magensaftes zu finden sind, während sich dagegen im Laufe von gewissen Tagen wieder normales Verhältnis des Magenchemismus herstellt.

3. Klinische Untersuchung.

Ich habe bei 100 Fällen von Cholelithiasis, welche in den letzten Jahren in unserer Klinik behandelt wurden, den Magensaft wiederholt kürzere und längere Zeit vor und nach der Exstirpation der Gallenblase untersucht.

Behufs der Untersuchung des Mageninhalts wurde den Patienten morgens nüchtern, nachdem den Patienten der Magen am vorhergehenden Abend gründlich mit Wasser ausgespült worden, eine Tasse weich gekochten Reis (ca. 200 g) und 200 g Wasser gegeben, welche ¾ Stunde nach der Einnahme wieder ausgehebert wurden. Die chemische Untersuchung des Mageninhalts geschah genau so wie bei den Tierexperimenten.

Die Krankengeschichten und die Ergebnisse der von mir untersuchten Fälle sind kurz in folgendem tabellalisch angeordnet.

Nach japanischen Autoren wie Yukawa, Izumi betrachten wir den normalen Wert für freie Salzsäure bei Japanern zu 20–42 Grad, für Gesamtazidität zu 30–52, während bei Europäern nach Riegel, Schütz u. A. 20–60 Grad für freie Salysüre u. 40–70 Grad für Gesamtazidität als normal bezeichnet worden sind.

I. Fälle mit Sub- resp. Anazidität.

Fall 1. S. T., 42 jährige Frau. Diagnose: Cholelithiasis vesicae fellae + Obliteratio duct. cystic. Anamnese: Seit ½ Jahren mehrmals Gallenkoliken mit Fieber. Vor 2 Tagen wieder Anfall. Magensaft vor der Operation: Freie HCL 0, Gesamtazidität 8, Milchsäure 0. Am 19. 2. 1912 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm geschrumpft, Wandung fibrös verdickt, überall mit Netz, Leber, und Pylorus verwachsen. In der Gallenblase zahlreiche Steine. Duct. cystic. völlig obliteriert.

Fall 2. J. Y., 57 jähr. Frau. Diagn.: Cholecystitis chron. + Pericholecystitis + Pankreastumor. Anamn.: Seit 10 Jahren ab u. zu heftige Schmerzen im r. Epigastrium mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 6, Pepsin +, Milchsäure 0. Am 9. 2. 1912 Cholezystolyse u. Exstirpation des Pankreastumors. Operationsbefund: Leber normal. Wandung d. Gallenblase verdickt. Sonst am ganzen Gallengangssystem nichts Abnormes. Am Pankreaskopfe ein zeigefingerspitzgrosser, zystischer Tumor.

Fall 3. H. K., 45 jähr. Mann. Diagn.: Choledochusstein. Anamn.: Seit 2 Jahren ab u. zu Epigastrialschmerzen in wechselnder Stärke mit Fieber. Letzter Anfall vor 2 Monaten. Seitdem Druck- u. Vollgefühl d. Magengegend. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 6, Pepsin +, Milchsäure +. Am 28. 2. 1912 Choledochotomie + Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase leicht mit Leber und Netz verwachsen. Choledochus enorm dilatiert, Wandung verdickt, enthält im Lumen 7 linsen- bis bohnengrosse Steine.

Fall 4. M. S., 35 jähr. Frau. Diagn.: Choledochusstein. Anamn.: Seit 10 jahren jährlich 3–5 mal heftige Epigastrialschmerzen ohne Fieber und ohne Ikterus. Vor 1 Monate

letzter Anfall mit Fieber und Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 6, Gesamtazid. 18, Pepsin +, Milchsäure +. Am 15. 3. 1912 Choledochotomie u. Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase mässig gefüllt u. sieht mehr normal aus. Duct. cystic. ebenfalls normal. Duct. choledoch. u. hepatic. enorm erweitert, Wandung verdickt. Im Duct. choled. ein daumenspitzgrosser, eckiger Stein eingeklemmt.

Fall 5. K. L., 45 jähr. Frau. Anamn.: Vor 15 Jahren mehrmals heftige Gallenkoliken und deswegen in einem Krankenhause operiert. Seitdem ist die Gallenfistel zurückgeblieben. Jetzt Lebergegend leicht druckempfindlich. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 2, Gesamtazid. 8, Pepsin +, Milchsäure 0. Am 29. 4. 1912 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Leber, Netz u. Kolon innig mit Bauchwand verwachsen. Gallenblase stark geschrumpft wie ein Schlauch. Nirgends Stein. Choledochus durch starken Zug der Gallenblase abgeknickt, hat durch spornartige Klappenbildung an d. Eingangsstelle d. Duct. cystic. zu einer relativen Gallengangsfistel geführt. Magensaft nach d. Op., am 26. 5. 1912: Freie HCL 18,5, Gesamtazid. 29, Pepsin +, Milchsäure +.

Fall 6. K. N., 27 jähr. Mann. Diagn.: Choledochusstein. Anamn.: Vor ½ Jahre heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit hohem Fieber u. Ikterus: Seitdem 6 mal heftiger Anfall. Letzter Anfall vor 2 Wochen. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 6, Pepsin +, Milchsäure −. Am 24. 5. 1912 Choledochotomie+Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase nicht wesentlich verändert. Duct. choled. enorm erweitert, Wandung verdickt, enthält im Lumen 3 linsen- bis bohnengrosse Steine.

Fall 7. F. U., 26 jähr. Frau. Vor 7 Monaten Epigastrialschmerzen, die etwa nach 2 Monaten verschwanden. Seit 1 Momate mehrmals Kolikschmerzen. Magensaft vor d. Operation: Freie HCL 0, Gesamtazid. 9,5.

Fall 8. T. N., 40 jähr. Frau. Diagn.: Gallenblasenstein. Anamn.: Vor 5 Jahren etwa 1 Monat lang eine akute fieberhafte Krankheit. Vor 4 Jahren Gallenkolik. Seitdem 2 bis 3 monatlich ähnlicher Anfall, niemals Ikterus. Letzter Anfall vor 9 Tagen. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 8, Gesamtazid. 18, Pepsin +, Milchsäure −. Am 27. 10. 1912 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase schlaff gefüllt, nirgends Verwachsungen. In der Gallenblase ein kleiner Stein. Sonst nirgends Steine. Magensaft nach d. Op., am 12. 10. 1915: Freie HCL 4, Gesamtazid. 12, Pepsin +, Milchsäure −.

Fall 9. T. M., 45 jähr. Frau. Diagn.: Gallenblasen- u. Choledochusstein. Anamn.: Vor ½ Jahre heftige Epigastrialschmerzen mit hohem Fieber, während die Patientin bis dahin ganz gesund gewesen war. Seitdem 2 mal Anfall. Niemals Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 6, Pepsin +, Milchsäure +. Am 21. 10. 1912 Cholezystoektomie + Choledochotomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm dilatiert, Wandung verdickt, überall mit fibrösen Strängen durchwachsen. In der Gallenblase 11 linsengrosse Steine. Duct. choled. u. hepatic. enorm verdickt. Im Choledochus mehrere Steine. Magensaft nach d. Op., am 2. 12. 1912: Freie HCL 0, Gesamtazid. 10, Pepsin +, Milchsäure −.

Fall 10. S. I., 49 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis chron. + Choledochusstein. Anamn.: Vor 4 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium. Seitdem jedes Jahr 1 mal Anfall. Seit einem halben Jahre fast wöchentlich Anfall mit Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure +. Am 18. 11. 1912 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Wandung der Gallenblase enorm verdickt, keine Verwachsung. Choledochus stark dilatiert, nirgends Steine (Stein kurz vor d. Op. im Kote abgegangen). Magensaft nach d. Op.: Am 25. 12. 1912 freie HCL 0, Gesamtazid. 3, Pepsin +, Milchsäure +. Am 28. 9. 1915 freie HCL 18, Gesamtazid. 26, Pepsin +, Milchsäure −.

Fall 11. G. Y., 28 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis sine concremento. Anamn.: Seit 10 Jahren jährlich einige Mal heftige Schmerzen im r. Hypochondrium ohne Fieber, ohne Ikterus. Letzter Anfall vor 3 Wochen. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 18, Gesamtazid. 36, Pepsin +, Milchsäure —. Am. 2. 2. 1913 Cholezystolyse. Operationsbefund: Gallenblase enorm gefüllt, sanduhrförmig. Am sonstigen Gallengangssystem nichts Besohderes. Magen intakt, nur Pylorusmuskulatur stark kontrahiert.

Fall 12. S. N., 55 jähr. Mann. Diagn.: Eingeklemmter Zystikusstein mit grosser Gallenblase. Anamn.: Vor 4 Jahren heftige Schmerzen im Epigastrium, dabei Diarrhöe, aber kein Fieber, kein Ikterus. Ein Jahr darauf ähnliche Beschwerden. Seitdem 3 mal Anfall mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 22, Gesamtazid. 36, Pepsin +, Milchsäure —. Am 14. 2. 1913 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm vergrössert, Wandung stark verdickt. Nirgends Verwachsung. Leber, Magen, Darm intakt. In d. Gallenblase 1 Stein. Magensaft nach d. Op., am 7. 3. 1913: Freie HCL 18, Gesamtazid. 30, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 13. T. T., 45 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis acuta phlegmonosa. Anamn.: Seit 5 Monaten 2 mal Gallenkoliken mit zeitweiligem Ikterus u. Fieber. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 10, Gesamtazid. 15, Pepsin +, Milchsäure —. Am 22. 9. 1913 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Leber ziemlich vergrössert, Rand abgerundet. Gallenblase grauweiss, dickwandig, nirgends Stein. Magensaft nach d. Op., am 25. 12. 1915: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 14. R. Y., 38 jähr. Frau. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Vor 9 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber. Seitdem bis vor 2 Jahren jährlich 1 bis 3 mal gleicher Anfall ohne Ikterus. Der letzte Anfall vor 1 Jahr mit Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 9, Pepsin +, Milchsäure +. Am 24. 10. 1913 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase mässig gefüllt, keine Verdickung, keine Konkremente, nirgends Verwachsung. Duct. choledoch. u. hepatic. nicht dilatiert. Leber, Magen, Pankreas u. andere der Gallenblasse angrenzende Organe völlig intakt. Magensaft nach d. Op., am 9. 12. 1913: Freie HCL 0, Gesamtazid. 5.5, Pepsin +, Milchsäure+.

Fall 15. Y. N., 20 jähr. Frau. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Vor 3 Jahren Typhus abdom. Vor 1½ Jahren 2 mal heftige Schmerzen im r. Hypochondrium. Vor 5 Monaten u. vor 4 Wochen wieder heftige Anfälle mit hohem Fieber. Niemals Ikterus. Am 1. 10. 1913 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase strotzend gefüllt, keine Konkremente. Nirgends Verwachsungen. Duct. cystic., Magen, Duodenum, Leber u. Pankreas intakt Magensaft nach d. Op., am 23. 10. 1913: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure +.

Fall 16. K. Y., 53 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Im jugendlichen Alter Leberdistoma. Im 35. Lebensjahre Dysenterie. Vor 20 Jahren vorübergehender Ikterus bei Erkältung. Vor 1 Jahre Kolikschmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber u. Ikterus u. Erbrechen. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 13, Pepsin +, Milchsäure +. Am 24. 10. 1913 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm narbig verdickt, überall mit Netz, Kolon u. Magen verwachsen. Keine Konkremente. Duodenum, Pankreas normal.

Fall 17. K. A., 27 jähr. Mann. Diagn.: Choledochusstein + Cholecystitis chron. Anamn.: Vor 8 Jahren etwa 40 Tage lang Ikterus. Vor 6 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochond. Vor 2 Jahren wieder Anfall mit Fieber u. Ikterus. Vor 1 Jahre leichte Schmerzen im r. Epigastrium. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 6,

Pepsin +, Milchsäure —. Am 16. 7. 1914 Cholezystoektomie + Choledochotomie + Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Nirgends Verwachsung im ganzen Gallengangssystem. Leber intakt. Gallenblase sehr lang, schwielig verdickt. Im erweiterten Duct. choled. mehrere Konkremente. Magensaft nach d. Op., am 25. 8. 1914: Freie HCL 0, Gesamtazid. 3, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 18. K. M., 16 jähr. Mann. Diagn.: Pericholecystitis adhaesiva. Anamn.: Vor 4½ Monaten bekam d. Patient bei einer gymnastischen Uebung einen gewaltigen Stoss auf sein r. Hypochondrium. Seitdem jeden Tag 2 bis 3 Stunden lang Schmerzen d. betreffenden Stelle mit Fieber u. Ikterns. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 8, Gesamtazid. 26, Pepsin +, Milchsäure —. Am 23. 6. 1913 Cholezystolyse. Operationsbefund: Gallenblase stark mit Netz u. Duodenum narbig verwachsen. Nirgends Konkremente. Magen, Duodenum, Leber u. Pankreas frei von Affektionen.

Fall 19. T. T., 66 jähr. Mann. Diagn.: Gallenblasenstein. Anamn.: Seit 2 Jahren jährlich einigemal heftige Schmerzen im Epigastrium. Seit 4 Monaten zweimal heftige Gallenkoliken mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 10, Pepsin +, Milchsäure +. Am 30. 5. 1913 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm erweitert u. verdickt, enthält 2 grosse Steine. Duct. cystic. divertikelartig erweitert. Nirgends Verwachsungen. Duct. choled. u. hepat. frei von Steinen. Magensaft nach d. Op., am 3. 7. 1913: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 20. Y. A., 22 jähr. Frau. Diagn.: Choledochusstein + chron. Cholezystitis. Anamn.: Seit 1 Jahre mehrmals heftige u. leichte Schmerzen in d. Gallenblasengegend. Vor 2 Tagen wieder Anfall. Jetzt Gallenblasengegend mässig gespannt u. druckempfindlich. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 12, Pepsin +, Milchsäure —. Am 24. 5. 1913 Cholezystoektomie + Choledochotomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm dilatiert, Wandung verdickt, mit trüber Galle völlig gefüllt. Duct. choled. enorm dilatiert, Wandung entsprechend verdickt u. durch Steine völlig verstopft. Magensaft nach d. Op., am 5. 7. 1913: Freie HCL 0, Gesamtazid. 5, Pepsin +, Milchsäure —. Am 21. 10. 1915: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 21. S. Y., 35 jähr. Mann. Diagn.: Gallenblasenstein. Anamn.: Vor 4 Jahren heftige Schmerzen im Epigastrium mit Diarrhoe, aber ohne Fieber. Seitdem jedes Jahr einigemal ähnliche Beschwerden. Seit 3 Wochen zweimal ähnlicher Anfall mit Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 12, Gesamtazid. 26, Pepsin +, Milchsäure —. Am 28. 5. 1913 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase mit zahlreichen Steinen voll bis zum Choled. gefüllt. Duct. choled. an u. für sich frei von Affektionen. Duct. cystic. vollständig mit Steinen verlegt, sodass die Gallenblase völlig frei von fliessender Galle ist. Magensaft nach d. Op.: Am 8. 7. 1913 freie HCL 25, Gesamtazid. 40, Pepsin +, Milchsäure —. Am 8. 1. 1916 freie HCL 28, Gesamtazid. 44, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 22. F. J., 44 jähr. Frau. Diagn.: Choledochusstein + Schrumpfblase + alte Perforation d. Gallenblase in d. Pylorus. Anamn.: Seit 8 Jahren jährlich einigemal heftige Schmerzen im r. Hypochond. mit Erbrechen, aber ohne Fieber. Seit 4 Jahren haben sich Fieber u. Ikterus hinzugesellt. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure +. Am 16. 5. 1913 Cholecystoektomie + Choledochotomie + Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase überall verwachsen u. nicht leicht sichtbar. Sie fand sich in einer mit Leber, Duodenum, Magen u. Netz schwielig verwachsenen Bindegewebsmasse. Blaseninhalt nicht gallig. Duct. choled. enorm dilatiert u. darin 1 fingerspitzgrosser Stein. Magensaft nach d. Op., am 17. 6. 1913: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure +.

Fall 23. T. T., 43 jähr. Mann. Diagn.: Chron. Cholezystitis + Choledochus- u. Hepatikusstein. Anamn.: Seit 20 Jahren jedes Jahr 4 bis 10 mal heftige Schmerzen in d. Gallenblasengegend mit Fieber u. Ikterus. Seit 6 Monaten 5 mal Anfall. Letzter Anfall vor 3 Wochen. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 6, Gesamtazid. 24, Pepsin +, Milchsäure —. Am 3. 7. 1913 Cholezystoektomie + Choledochotomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm dilatiert, Wandung ebenso verdickt. Nirgends Verwachsung. Im Duct. choledochus u. hepatic je 1 Stein. Duct. cystic. daumendick, Wandung verdickt. Magensaft nach d. Op., am 18. 8. 1913: Freie HCL 10, Gesamtazid. 20, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 24. K. O., 51 jähr. Mann. Diagn.: Chron. Cholezystitis + Verschlussstein d. Duct. cysticus. Anamn.: Im jugendlichen Alter Dyspepsie u. Dilatatio ventriculi. Seit 15 Jahren ab u. zu heftige Schmerzen im Epigastrium mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 6,6, Pepsin +, Milchsäure +. Am 19. 3. 1913 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm vergrössert, dickwandig u. teilweise sklerosiert. Nirgends Verwachsungen im ganzen Gallengangssystem. Leber, Magen, Duodenum u. angrenzende Organe völlig intakt. Im Anfangsteil des Duct. cysticus 1 reiskorngrosser Stein. Magensaft nach d. Op., am 11. 4. 1913: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure +.

Fall 25. F. S., 42 jähr. Frau. Diagn.: Chron. Choledochusverschluss durch Stein. Anamn.: Seit 9 Jahren mehrmals heftige Schmerzen in d. Gallenblasengegend mit od. ohne Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 10, Gesamtazid. 18, Pepsin +, Milchsäure +. Am 19. 3. 1913 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase in toto geschrumpft u. narbig entartet. Duct. cystic. verstrichen, sodass die geschrumpfte Gallenblase direkt in den enorm erweiterten Choledochus übergeht, welch letzterer vollständig mit Steinen verstopft ist.

Fall 26. T. K., 40 jähr. Mann. Diagn.: Grosse, schlaffe Gallenblase. Anamn.: Vor 16 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber u. Erbrechen. Seitdem jährlich 2 bis 4 mal ähnlicher Anfall mit Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 6, Pepsin +, Milchsäure +. Am 28. 2. 1912 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Keine Steine im zugängigen Gallengangssystem. Gallenblase enorm lang, schlaff u. dickwandig. Magensaft nach d. Op., am 17. 1. 1913: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure +.

Fall 27. S. S., 27 jähr. Frau. Diagn.: Gallenblasen- u. Choledochusstein. Anamn.: Vor 6 Monaten heftige Schmerzen im r. Hypochondrium ohne Fieber u. ohne Ikterus. Seit 3 Wochen 2 mal Anfall mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Operation: Freie HCL 12, Gesamtazid. 34, Pepsin +, Milchsäure —. Am 27. 2. 1913 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Wandung d. Gallenblase stark verdickt. In der Blase u. im Duct. choled. je 1 Stein. Duct. choled. enorm dilatiert. Magensaft nach d. Op.: Am 10. 4. 1913 freie HCL 24, Gesamtazid. 44, Pepsin +, Milchsäure —. Am 2. 11. 1915 freie HCL 24, Gesamtazid. 34, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 28. Y. Y., 27 jähr. Frau. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Seit 1½ Jahren 3 mal Gallenkoliken. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 6, Pepsin +, Milchsäure —. Am 19. 1. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase schwielig entartet. Keine Verwachsung im ganzen Gallengangssystem. Duct. cystic. u. choled. äusserlich intakt. Nirgends Steine. Duct. cystic. nahe am Infundibulum narbig verschlossen, sodass keine Kommunikation zwischen Choled. u. Gallenblase besteht. Magensaft nach d. Op.: Am 4. 2. 1914 freie HCL 0, Gasamtazid, 9, Pepsin +, Milchsäure —. Am 2. 11. 1915 freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +. Milchsäure —.

Fall 29. T. T., 39 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis chronica. Anamn.: Vor 9 Monaten heftige Schmerzen im r. Hypochondrium. Seit 4 Monaten mehrmals intensive Schmerzen im r. Hypochond. mit Fieber. Magensaft vor d. Operation: Freie HCL 10, Gesamtazid. 26, Pepsin +, Milchsäure —. Am 5. 10. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Zwischen Gallenblase, Leber, Duodenum u. Magen fibröse Verwachsungen. Gallenblase etwas verdickt. Duct. cystic. u. choled. intakt.

Fall 30. T. H., 41 jähr. Frau. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Seit 20 Jahren jährlich 2 bis 3 mal heftige Epigastrialschmerzen mit Fieber. Seit 5 Jahren Fortschritt d. Beschwerden. Vor 3 Tagen Gallenkolik mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 10, Pepsin +, Milchsäure +. Am 31. 7. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase riesig gross, Wandung verdickt, überall mit Leber, Netz u. Duodenum verwachsen. Duct. cystic. divertikelartig erweitert. Nirgends Steine. Magensaft nach d. Op, am 1. 9. 1914: Freie HCL 20, Gesamtazid. 30, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 31. K. N., 34 jähr. Frau. Diagn.: Choledochusstein + chron. Cholezystitis. Anamn.: Vor 3 Jahren heftige Gallenkolik mit Fieber u. Ikterus. Vor 5 Monaten wieder heftiger Anfall. Seitdem mehrmals leichter Anfall. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 5, Gesamtazid. 12, Pepsin +, Milchsäure —. Am 22. 5. 1914 Cholezystoektomie+Choledochotomie+Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase enorm dilatiert, Wandung verdickt, mit Duodenum durch fibröse Stränge verwachsen. Duct. choled. enorm erweitert, Wandung verdickt, im Lumen 1 solitärer Stein u. mazerierte Ascaris. Magensaft nach d. Op, am 15. 6. 1914: Freie HCL 16, Gesamtazid 24, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 32. R. N., 63 jähr. Mann. Diagn.: Gallenblasenstein + Choledochusstein mit Ascariden. Anamn.: Seit 1¼ Jahren 7 mal Gallenkoliken. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure +. Am 18. 5. 1914 Cholezystoektomie+ Choledochotomie+Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Wandung d. Gallenblase verdickt. Duct. choled. enorm dilatiert. In d. Blase u. im Choled. mehrere Steine. Leberrand voluminös angeschwollen. Magensaft nach d. Op.: Am 13 6. 1914 freie HCL 0, Gesamtazid. 3, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 33. T. S., 31 jähr. Mann. Diagn: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Vor 11 Monaten heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Ikterus. Gestern wieder Anfall. Magensaft vor d. Op: Freie HCL 12, Gesamtazid. 24, Pepsin +, Milchsäure —. Am 19. 12. 1913 Cholezystoektomie+Choledochotomie+Choledochusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase dilatiert, Wandung verdickt. Duct. choled. enorm dilatiert. Nirgends Verwachsung. Im Choledochus 2 Steine. Magensaft nach d. Op.: Am 25. 1. 1914 freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure +. Am 25. 9. 1915 freie HCL 18, Gesamtazid. 28, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 34. K. U., 23 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis chron. sine contremento. Anamn.: Seit 3 Jahren mehrmals Gallenkoliken mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 4, Gesamtazid. 8, Pepsin +, Milchsäure —. Am 28. 1. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase verdickt, nirgends Steine. Leichte fibrinöse pericholezystitische Verwachsung. Magensaft nach d. Op., am 13. 2. 1914: Freie HCL 0, Gesamtazid. 6, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 35. T. I., 35 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Vor 7 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium ohne Fieber. Im nächsten Jahre wieder Anfall. In den letzten 2 Jahren waren die Anfälle von Fieber begleitet. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 10, Gesamtazid. 19, Pepsin +, Milchsäure —. Am 25. 11. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase leicht narbig verdickt,

nirgends Verwachsung u. keine Konkremente. Magensaft nach d. Op.: Am 12. 12. 1914 freie HCL 6, Gesamtazid. 14, Pepsin +, Milchsäure —. Am 19. 10. 1915 freie HCL 8, Gesamtazid. 14, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 36. M. Y., 45 jähr. Mann. Diagn.: Choledochusstein. Anamn.: Seit 1½ Jahen mehrmals Gallenkoliken mit Fieber. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 10, Gesamtazid. 16, Pepsin +, Milchsäure —. Am 2. 2. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Wandung der Gallenblase verdickt, stark mit Netz verwachsen. Duct. choled. enorm dilatiert. Leber bräunlich-rot angeschwollen. Zahlreiche grosse u. kleine Steine im Chaledochus. Magensaft nach d. Op., am 1. 3. 1914: Freie HCL 29, Gesamtazid. 35, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 37. S. S., 63 jähr. Mann. Diagn.: Choledochusstein + chorn. Cholezystitis. Anamn.: Seit 10 Jahren mehrmals Gallenkoliken mit zeitweiligem Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 8, Pepsin +, Milchsäure —. Am 22. 10. 1913 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm gross, stark gefüllt u. sehr dickwandig, aber nirgends Verwachsung. Duct. cystic. stark erweitert. Magensaft nach d. Op., am 30. 1. 1914: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 38. A. O., 37 jähr. Frau. Diagn.: Cholecystitis chron. Anamn.: Seit 10 Jahren mehrmals kolikartige Schmerzen im r. Hypochondrium ohne Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 16, Gesamtazid. 48, Pepsin +, Milchsäure —. Am 8. 6. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase mit Leber stark verwachsen. Nirgends Steine. Duct. choled. deutlich verdickt. Magensaft nach d. Op., am 23. 6. 1914: Freie HCL 6, Gesamtazid. 14, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 39. Y. A., 35 jähr. Mann. Diagn.: Gallenblasen- u. Choledochusstein. Anamn.: Seit 13 Jahren mehrmals Gallenkoliken. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 4, Gesamtazid. 12, Pepsin +, Milchsäure —. Am 12. 6. 1914 Cholezystoektomie + Choledochotomie + Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase mässig vergrössert, Wandung verdickt, mit grossem Netz verwachsen. In der Blase zahlreiche Steine. Duct. choled. enorm dilatiert mit zahlreichen Steinen u. mazerierten Ascariden. Magensaft nach d. Op.: Am 25. 7. 1914 freie HCL 2, Gesamtazid. 12, Pepsin +, Milchsäure —. Am 28. 9. 1915 freie HCL 10, Gesamtazid. 20, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 40. M. M., 30 jähr. Mann. Diagn.: Choledochusstein + chron. Cholezystitis. Anamn.: Vor 19 Jahren Typhus abdom. Seit 13 Jahren mehrmals heftige Epigastrialschmerzen. Letzter Anfall vor 1 Woche mit Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure +. Am 10. 4. 1914 Cholezystoektomie + Choledochotomie + Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Grosse, schlaffe Gallenblase. Duct. choled. mässig erweitert, enthält im Lumen 1 Stein. Nirgends Verwachsung. Magensaft nach d. Op., am 11. 5. 1914: Freie HCL 21, Gesamtazid. 24, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 41. M. M., 28 jähr. Mann. Diagn.: Choledochusstein. Anamn.: Vor 11 Jahren heftige Schmerzen im Epigastrium mit Haematemesis. Vor 9 Jahren heftige Epigastrialschmerzen mit hohem Fieber. Zwei Jahre danach Ulcus ventriculi. Seit 2 Jahren mehrmals Gallenkoliken mit hohem Fieber. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 10, Gesamtazid. 18, Pepsin +, Milchsäure —. Am 22. 12. 1914 Cholezystoektomie + Choledochotomie + Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase enorm erweitert, Wandung verdickt u. mit Netz verwachsen. Im Duct. choled. 2 Steine.

Fall 42. T. K., 33 jähr. Frau. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Von d. Kindheit an jährlich 1 bis 2 mal Epigastrialschmerzen u. Erbrechen. Vor 7 Monaten plötzlich heftige Schmerzen im Epigastrium mit Frösteln u. Erbrechen. Vor 3 Wochen wieder ähnlicher Anfall. Niemals Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie

HCL 6, Gesamtazid. 16, Pepsin +, Milchsäure —. Am 8. 7. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm vergrössert. Nirgends Verwachsung. Magensaft nach d. Op., am 30. 7. 1914: Freie HCL 10,6, Gesamtazid. 24, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 43. D. Y., 38 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Vor 18 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium. Seitdem jährlich einige Mal ähnliche Beschwergen. Vor 2 Monaten heftige, kolikähnliche Schmerzen mit Fieber. Letzter Anfall vor 1½ Monaten. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 16, Gesamtazid. 24, Pepsin +, Milchsäure —. Am 17. 6. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm dilatiert, Wandung stark verdickt. Im ganzen Gallengangssystem keine Verwachsung, keine Steine.

Fall 44. T. N., 20 jähr. Mann. Diagn.: Choledochusstein + chron. Cholezystitis. Anamn.: Seit 8 Jahren jährlich heftige Schmerzen in der Epigastrialgegend. Seit 7 Monten 3 mal Gallenkoliken mit hohem Fieber. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 20, Gesamtazid. 28, Pepsin +, Milchsäure —. Am 15. 5. 1914 Cholezystoektomie + Choledochotomie + Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase stark gefüllt, entzündlich verdickt u. mit Leber narbig verwachsen. Duct. choled. enorm dilatiert, Wandung verdickt. Im Choledochus ein Riesenstein.

Fall 45. K. M., 45 jähr. Mann. Diagn.: Choledochus- u. Zystikusstein. Anamn.: Vor 3½ Monaten plötzlich unerträgliche Schmerzen im r. Hypochondrium, die sich nach 4 Tagen wiederholten. Seitdem 3 mal heftiger Anfall mit hohem Fieber. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 4, Gesamtazid. 8, Pepsin +, Milchsäure —. Am 13. 5. 1914 Cholezystoektomie + Choledochotomie + Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase mässig gefüllt, Wandung verdickt. Duct. choled. enorm erweitert, enthält grosse Steine. Magensaft nach d. Op., am 3. 7. 1914: Freie HCL 0, Gesamtazid. 8, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 46. K. S., 50 jähr. Mann. Diagn.: Gallenblasenstein. Anamn.: Seit 10 Jahren ab u. zu heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber u. Ikterus. Letzter Anfall vor 1½ Monaten. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure +. Am 25. 11. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase geschrumpft, überall mit benachbarten Organen verwachsen. Leber in d. direkten Umgebung d. Gallenblase zirrhotisch. Die Kommunikation d. Gallenblase mit Duct. choled. ist abgesperrt durch Stein. In der Gallenblase nur alte eingedickte Galle u. 9 Steine. Magensaft nach d. Op.: Am 12. 12. 1914 freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure —. Am 28. 9 1915 freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Popsin +, Milchsäure —.

Fall 47. T. U., 47 jähr. Mann. Diagn.: Verschlussstein d. Duct. cysticus + Empyem d. Gallenblase. Anamn.: Vor 9½ Monaten heftige Gallenkolik mit Fieber u. Ikterus. Seitdem 2 Anfälle. Letzter Anfall vor 2 Wochen. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 16, Gesamtazid. 24, Pepsin +, Milchsäure —. Am 12. 12 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase faustgross, Wandung verdickt u. an einigen Stellen mit Netz verwachsen. Im Duct. cystic. 3 Riesensteine. In der Gallenblase leicht gallig gefärbte, seröseitrige Flüssigkeit. Kommunikation zwischen Gallenblase u. Choledochus völlig obliteriert.

Fall 48. S. J., 40 jähr. Frau. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Vor 2 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium. Seitdem mehrmals ähnliche Beschwerden. Seit 1½ Monaten 2 mal heftige Schmerzen an d. genannten Stelle mit Ikterus u. Fieber. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 8, Gesamtazid. 34, Pepsin + Milchsäure —. Am 26. 10. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase stark geschrumpft u. bindegewebig entartet. Keine Konkremente. Nirgends Verwachsung. Magensaft nach d. Op., am 16. 11. 1914: Freie HCL 12, Gesamtazid. 32, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 49. T. T., 35 jähr. Mann. Diagn.: Solitärer Verschlussstein im Duct. choled. u. im Infundibulum d. Gallenblase. Anamn.: Vor 10 Monaten heftige Epigastrialschmerzen. Seitdem 3 mal schmerzanfall mit Anschwellung d. Gallenblasengegend. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 10, Gesamtazid. 18, Pepsin +, Milchsäure —. Am 26. 3. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase schwielig verdickt, überall mit benachbarten Organen verwachsen. Zwischen Leber u. Gallenblase Abszessbildung. Duct. cystic. u. Infundibulum d. Blase mit D. choled. verwachsen. Im Infundibulum d. Blase ein Stein eingeklemmt, sodass die Kommunikation zwischen Blase u. Choledochus versperrt ist. Magensaft nach d. Op., am 19. 4. 1915: Freie HCL 12, Gesamtazid. 18, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 50. Y. K., 51 jähr. Mann. Diagn.: Gallenblasen- u. Choledochusstein. Seit 2 Jahren mehrmals heftige Gallenkoliken mit Fieber u. Ikterus. Seit 3 Wochen wieder Anfall. Patient jetzt noch bettlägerig. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 6, Gesamtazid. 14, Pepsin +, Milchsäure —. Am 18. 6. 1915 Cholezystoektomie + Choledochotomie + Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Leberrand angeschwollen u. abgerundet. Gallenblase mässig stark erweitert, Wandung verdickt. Duct. choled. enorm dilatiert, enthält 1 Riesenstein. Magensaft nach d. Op., am 31. 7. 1915: Freie HCL 0, Gesamtazid. 20, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 51. T. K., 54 jähr. Frau. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Seit 3 Jahren ab u. zu Epigastrialschmerzen. Seit 3 Monaten mehrmals Kolikanfall mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 6, Pepsin +, Milchsäre +. Am 17. 2. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Leber ptotisch. Gallenblase dilatiert. Wandung schwielig verdickt. Nirgends Verwachsung. Keine Konkremente. Dnct. choled. leicht dilatiert. Magensaft nach d. Op., am 8. 3. 1915: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 52. M. S., 41 jähr. Mann. Diagn.: Verschlussstein im Infundibulum d. Gallenblase u. narbige Schrumpfung d. Blase. Anamn.: Seit 1½ Jahren mehrmals heftige Gallenkoliken mit hohem Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 10, Gesamtazid. 18, Pepsin +, Milchsäure —. Am 26. 2. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Im Infundibulum d. Blase ein kleiner Stein eingeklemmt. Gallenblase stark geschrumpft. Duct. cystic. stark abgeknickt, sodass Galle in d. Blase fliesst.

Fall 53. D. M., 58 jähr. Mann. Diagn.: Gallenblasen- u. Choledochusstein. Anamn.: Seit 3½ Monaten 5 mal Gallenkoliken. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL Spur, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure —. Am 5. 12. 1914 Cholezystoektomie, Choledochotomie u. Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Leber stark ptotisch. Gallenblase schlaff gefüllt, narbig verdickt, keine Verwachsung. Im Duct. cystic. erbsengrosse Steine. D. choled. mässig erweitert, enthält 3 erbsengrosse Steine u. 1 Ascaris. Magensaft nach d. Op., am 19. 1. 1915: Freie HCL Spur, Gesamtazid. 6, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 54. T. Y., 34 jähr. Mann. Diagn.: Verschlussstein im Duct. choled. u. hepaticus. Anamn.: Vor 2 Jahren heftige Epigastrialschmerzen mit Ikterus. Vor 3 Monaten wieder Anfall. Letzter Anfall vor 1 Woche. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 6, Gesamtazid. 16, Pepsin +, Milchsäure —. Am 4. 6. 1915 Cholezystoektomie, Choledochotomie, Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase entzündlich verdickt u. mit Leber u. Duodenum verwachsen. Im Choled. ein riesiger Verschlussstein u. Ascariden. Auch im D. hepatic. Steine. Leber, Magen u. Pankreas intakt.

Fall 55. S. H., 28 jähr. Mann. Diagn.: Choledochusstein. Anamn.: Vor 3 Jahren Epigastrialschmerzen mit Ikterus. Vor 1 Monate Ikterus u. Fieber, aber ohne sonstige

Beschwerden. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 16, Gesamtazid. 30, Pepsin +, Milchsäure —. Am 19. 7. 1915 Cholezystoektomie, Choledochotomie u. Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase enorm dilatiert, Wandung verdickt. Durch Punktion entnommene Galle 70 ccm. D. choled. u. hepaticus schwielig verdickt. Im Choled. 1 grosser Stein.

Fall 56. K. K., 39 jähr. Mann. Diagn.: Choledochusstein. Anamn: Vor 4¼ Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Ikterus. Seit 6 Wochen wieder Schmerzen im r. Hypochond. nach dem Essen. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 6, Gesamtazid. 12, Pepsin +, Milchsäure —. Am 29. 3. 1915 Cholezystoektomie u. Choledochotomie. Operationsbefund: Gallenblase chronisch entzündet, mässig dilatiert. Keine Konkremente. Duct. cystic. u. choled. enorm dilatiert u. verdickt. Im Choled. mehrere Steine. Magensaft nach d. Op., am 28. 4. 1915: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure +.

Fall 57. T. S., 44 jähr. Mann. Diagn.: Lebergallengangsfistel, Choledochusstein u. chron. Cholezystitis. Anamn.: Vor 3 Jahren etwa 2 Monate lang leichte Epigastrialschmerzen. Fünf Monate danaeh wieder ähnliche Beschwerden mit Frösteln. Vor ½ Jahre wegen Leberabszess operiert. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 8, Gesamtazid. 18, Pepsin +, Milchsäure —. Am 10. 9. 1915 Fistelverschliessung, Cholezystoektomie, Choledochotomie u. Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Schlechte Granulation um d. Fistel thermokauterisiert, alte Narbe exstirpiert. Leber stark angeschwollen, ikterisch, schmutzig gelblich verfärbt.

Fall 58. F. M., 58 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Vor 20 Jahren Typhus abdom. Seit 4 Jahren 4 mal Gallenkoliken mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure —. Am 11. 6. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm dilatiert, Wandung verdickt. Keine Staine im ganzen Gallengangssystem. Leber intakt. Pankreas etwas verdickt.

Fall 59. K. S., 35 jähr. Mann. Diagn.: Choledochusstein mit Stauungsgallenblase. Anamn.: Seit jügendlichem Alter ab u. zu Epigastrialschmerzen. Vor 1 Monate heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 10, Gesamtazid. 18, Pepsin +, Milchsäure —. Am 23. 7. 1915 Cholezystoektomie, Choledochotomie u. Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Kleine Menge Aszitzs. Gallenblase enorm erweitert, Wandung verdickt (gestaute Gallenblase). Im Choled. eckige Steine. Leber ptotisch, durch punktförmige, grauweisse Flecke durchsetzt. Magensaft nach d. Op., am 8. 9. 1915: Freie HCL 2, Gesamtazid. 8, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 60. Y. I., 56 jähr. Mann. Diagn.: Choledochusstein. Anamn.: Vor 2 Jahren heftige Epigastrialschmerzen mit hohem Fieber, aber ohne Ikterus. Seit einem Monate ab u. zu leichte Epigastrialschmerzen mit Frösteln u. Erbrechen. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 10, Gesamtazid. 20, Pepsin +, Milchsäure —. Am 2. 6. 1915 Cholezystoektomie, Choledochotomie, Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase etwas dilatiert, Wandung mässig verdickt. Duct. choled. mässig dilatiert, enthält freibeweglichen Stein. Nirgends Verwachsung. Magensaft nach d. Op.: Am 18. 10. 1915 freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure —. Am 22. 10. 1915 freie HCL 4, Gesamtazid. 16, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 61. T. M., 36 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis purulenta gangraenosa phlegmonosa. Anamn: Seit 6 Jahren jährlich 2 bis 3 mal heftige Epigastrialschmerzen. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 6, Gesamtazid. 20, Pepsin +, Milchsäure —. Am 3. 10. 1915 Cholecystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase stark narbig verdickt u. sieht wie ein solider Tumor aus. Sie ist mit Leber, Magen, Netz u. Duodenum innig verwachsen

u. an d. Pylorusteil d. Magens perforiert. In d. Gallenblase mehrere Steine. Magensaft nach d. Op., am 22. 11. 1915: Freie HCL 8, Gesamtazid. 16, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 62. G. M., 67 jähr. Mann. Diagn.: Gallenblasenstein + Pericholezystitis. Anamn.: Vor 42 Jahren 3 Wochen lang Ikterus. Vor 10 Jahren heftige Epigastrialschmerzen. Seit 5½ Monaten mehrmals Gallenkoliken mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure —. Am 5. 11. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase wegen starker Verwachsung nicht sichtbar. Nach Ablösung d. Verwachsungen kommt erst eine kleine, narbig veränderte Gallenblase zum Vorschein. In d. Blase 7 Steine. Leber leicht ptotisch. Magensaft nach d. Op., am 1. 12. 1916: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 63. M. Y., 25 jähr. Frau. Diagn.: Gallenblasen u. Choledochusstein. Anamn.: Seit 5 Monaten mehrmals Gallenkoliken mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 10, Gesamtazid. 16, Pepsin +, Milchsäure —. Am 3. 9. 1915 Cholezystoektomie, Choledochotomie u. Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase erweitert, Wandung verdickt. Duct. choled. enorm dilatiert, durch einen grossen Stein verstopft. Leber, Pankreas intakt. Magensaft nach d. Op., am 25. 11. 1915: Freie HCL 2, Gesamtazid. 6, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 64. S. S., 42 jähr. Frau. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn: Seit 4 Jahren ab u. zu Sodbrennen. Vor 9 Monaten heftige Epigastrialschmerzen. Vor 10 Tagen leichter Anfall. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 5, Gesamtazid. 8,4, Pepsin +, Milchsäure —. Am 18. 12. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Starke Verwachsung zwischen Leber, Magen, Kolon, Duodenum u. Netz. Gallenblase nicht sichtbar u. erst nach Ablösung d. Verwachsung kommt eine stark verdickte Blase zum Vorschein. Magensaft nach d. Op, am 7. 1. 1915: Freie HCL 6, Gesamtazid. 8, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 65. U. T., 63 jähr. Mann. Diagn: Gallenblasenstein. Anamn.: Seit 7 Jahren 3 mal Gallenkoliken mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure —. Am 20. 1. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase leicht sklerotisch verdickt, überall mit Nachbarorganen verwachsen. Duct. choled. u. hepatic. intakt.

Fall 66. F. S., 50 jähr. Frau. Diagn.: Hydrops d. Gallenblase infolge von Verschlussstein im Duct. cysticus. Anamn.: Vor 1 Jahre etwa 20 Tage lang Epigastrialschmerzen im r. Hypochondrium. Niemals Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 10, Pepsin +, Milchsäure —. Am 21. 6. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm dilatiert, überall feste, fibrinöse Verwachsungen.

Fall 67. H. Y., 38 jähr. Frau. Diagn.: Gallenblasen-, Choledochus- u. Hepatikusstein. Anamn.: Seit 5 Jahren mehrmals Gallenkoliken zeitweiligem Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 12, Gesamtazid. 24, Pepsin +, Milchsäure —. Am 26. 5. 1915 Cholezystoektomie, Choledochotomie u. Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase enorm dilatiert u. verdickt. Duct. choled. stark erweitert, enthält 1 Stein. Nirgends Verwachsung. Leber stark ptotisch. Magensaft nach d. Op., am 6. 7. 1915 Freie HCL 6, Gesamtazid. 12, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 68. K. Y., 54 jähr. Frau. Diagn.: Choledochusstein. Anamn.: Seit ½ Jahren mehrmals Gallenkoliken mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 6, Pepsin +, Milchsäure +. Am 2. 6. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Leber stark ptotisch. Gallenblase enorm verdickt. Nirgends Verwachsungen.

Duct. choled. dilatiert, enthält einen hasernussgrossen Stein. Magensaft nach d. Op., am 28. 6. 1915: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure +.

Fall 69. C. M., 28 jähr. Mann. Diagn.: Gallenblasenstein. Anamn.: Seit 7 Wochen 2 mal Gallenkoliken. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 4, Gesamtazid. 14, Pepsin +, Milchsäure +. Am 25. 6. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase stark geschrumpft u. am hinteren Teile vollständig mit Leber verwachsen. Leber u. übrige Gallengänge äusserlich intakt. Magensaft nach d. Op., am 14, 7. 1915: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure +.

Fall 70. T. Y., 43 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis ulcerosa, Choledochus- u. Hepatikusstein. Anamn.: Vor 5 Jahren heftige Magenschmerzen. Seit ½ Jahren 5 mal Gallenkoliken mit zeitweiligem Ikterus u. Fieber. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 4, Gesamtazid. 8, Pepsin +, Milchsäure —. Am 24. 12. 1915 Cholezystoektomie, Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Leber vergrössert, ikterisch. Gallenblase enorm dilatiert u. stark gestaut (punktierte Galle 50 ccm). Duct. choled. enorm dilatiert, Wandung verdickt, enthält 1 Riesenstein u. 1 Ascaris. Magensaft nach d. Op., am 6. 2. 1916: Freie HCL 6, Gesamtazid. 10, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 71. S. G., 28 jähr. Frau; Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Seit mehreren Jahren jährlich heftige Schmerzen im Epigastrium mit zeitweiligem Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 6, Gesamtazid. 12, Pepsin +, Milchsäure —. Am 17. 12. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase schwielig verdickt. Leberrand verdickt. Duct. cystic. u. choled. frei von Affektionen. Magensaft nach d. Op., am 7. 1. 1916: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 72. S. O., 31 jähr. Mann. Diagn.: Gallenblasenstein, Verschlussstein im Papilla Vateri u. Duodenum mobile. Anamn.: Vor 15 Jahren Typhus abdom. Seitdem ab u. zu leichte oder intensive Schmerzen im r. Hypochond. Niemals Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 6, Gesamtazid. 20, Pepsin +, Milchsäure —. Am 18. 2. 1916 Cholezystoektomie, Choledochotomie. Operationsbefund: Leber, Magen u. Duodenum mässig stark ptotisch. Duodenum stark nach links verschoben. Gallenblase stark verdickt. u. dilatiert. (punktierte Galle 62 ccm). In d. Blase zahlreiche Steine.

Fall 73. M. N., 20 jähr. Frau. Diagn.: Duodenum mobile u. Gallenblaseninfektion. Anamn.: Vor ½ Jahre heftige Schmerzen in d. Epigastrialgegend mit hohem Fieber u. Anschwellung d. Gallenblasengegend. Seitdem 3 mal ähnlicher Anfall. Niemals Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure —. Am 27. 12. 1915 Punktion d. Gallenblase. Operationsbefund: Gallenblase stark gefüllt (punktierte Galle 62 ccm, infiziert), sieht sonst mehr normal aus. Keine Konkremente. Sämtliche Gallengänge, Leber u. Pankreas äusserlich intakt. Magensaft nach d. Op, am 13. 1. 1916: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 74. R. S., 40 jähr. Frau. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento + pericholezystitische Verwachsung. Seit jügendl. Alter mehrmals Epigastrialschmerzen mit Erbrechen. Vor 1 Monate wieder Schmerzen im Epigastrium mit hohem Fieber u. Ikterus. Seit darauf mehrmals ähnlicher Anfall. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure +. Am 16. 6. 1916 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Leber etwas ptotisch. Gallenblase enorm gross, Wandung verdickt, mit Duodenum narbig verwachsen. Keine Konkremente. Magen u. andere benachbarte Bauchorgane intakt. Magensaft nach d. Op., am 10. 7. 1916: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 75. T. J, 27 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis chron. + Choledochusstein. Anamn.: Vor 4 Monaten heftige Schmerzen im Epigastrium mit Fieber. Vor 1 Woche

wieder heftige Schmerzen im r. Hypochond. mit Ikterus. Jetzt noch ikterisch. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 8, Gesamtazid. 14, Pepsin +, Milchsäure —. Am 10. 5. 1916 Cholezystoektomie, Choledochotomie, Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Leber leicht ptotisch. Gallenblase enorm dilatiert, Wandung verdickt (punktierte Galle 110 ccm). Im Duct. choled. zahlreiche Steine. Pankreaskopf ziemblich hart. Magensaft nach d. Op., am 15. 7. 1916: Freie HCL 4, Gesamtazid. 8, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 76. S. T., 60 jähr. Mann. Diagn.: Verschlussstein im Duct. cystic. + Schrumpfung d. Gallenblase + Stenose d. Duct. choled. Anamn.: Seit jügendlichem Alter ab u. zu Magenschmerzen nach d. Essen. Vor 1½ Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Frösteln u. Erbrechen. Vor 1 Jahre wieder Anfall mit Fieber u. Ikterus. Seitdem in jedem Monat 2 bis 3 mal Anfall. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gasamtazid. 8, Pepsin +, Milchsäure —. Am 24. 5. 1916 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Leber mässig ptotisch, Rand abgerundet. Gallenblase stark geschrumpft u. schwielig entartet, Wandung enorm verdickt. Duct. cystic., choledoch. u. Duodenum wegen starker Verwachsung nicht zu unterscheiden. D. cystic. durch Stein verstopft. In d. Blase keine Galle.

Fall 77. S. T., 39 jähr. Frau. Diagn.: Verschlussstein im Infundibulum d. Gallenblase. Anamn.: Vor 2 Jahren heftige Kolikschmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber u. Ikterus. Seitdem mehrmals Anfall. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 14, Gesamtazid. 24, Pepsin +, Milchsäure —. Am 17. 3. 1916 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase stark geschrumpft (daumendick), narbig umgewandelt. Im Infundibulum d. Blase 1 Stein eingeklemmt u. das Lumen verstopft. Pankreas u. Leber intakt. Magensaft nach d. Op., am 13. 4. 1916: Freie HCL 12, Gesamtazid. 20, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 78. C. M., 32 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis chron. + Pankreatitis chron. Anamn.: Vor 2 Monaten heftige Schmerzen in d. Magengegend mit Erbrechen. Seitdem mehrmals Anfall, aber niemals Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 10, Gesamtazid. 20, Pepsin +, Milchsäure —. Am 3. 3. 1916 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase etwas geschrumpft, Wandung verdickt. Im ganzen Gallengangssystem keine Konkremente. Pankreas deutlich verdickt u. hart. Magen intakt.

Fall 79. Y. M., 48 jähr. Frau. Diagn.: Cholelithiasis vesicae fellae + Duoden. mobile + Pankreatitis chron. Anamn.: Vor 2 Monaten heftige Schmerzen in d. Magengegend, aber kein Fieber u. kein Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 12, Gesamtazid. 24, Pepsin +, Milchsäure —. Am 7. 2. 1916 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Magen etwas ptotisch. Gallenblase stark dilatiert, Wandung verdickt, enthält 2 Steine. Duct. cystic. u. hepatic. frei von Affektionen. Pankreas verdickt.

Fall 80. C. O., 48 jähr. Frau. Diagn.: Cholelithiasis. Anamn.: Vor 1½ Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochond. mit Fieber. Vor 1 Jahre u. vor 4 Monaten wieder Anfall. Niemals Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 81. S. M., 38 jähr. Mann. Diagn.: Duoden. mobile mit Gallenblaseninfektion + chron. Pankreatitis. Anamn.: Seit 11. Lebensjahre jährlich einigemal heftige Schmerzen in d. Magengegend. Vor 3 Jahren hftige Schmerzen im Epigastrium mit Fieber u. Ikterus. Seitdem mehrmals ähnlicher Anfall. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 9, Gesamtazid. 20, Pepsin +, Milchsäure —. Am 30. 6. 1916 Duodenopexie, Punktion d. Gallenblase. Operationsbefund: Gallenblase schlaff gefüllt, Wandung verdickt. Nirgends Verwachsung. Leber u. D. choled. u. hepatic. intakt. Pankreas mässig verdickt.

Fall 82. D. T., 39 jähr. Mann. Diagn.: Choledochussstein + Cholecystitis chron. Anamn.: Seit 10 Jahren ab u. zu Uebelkeit. Vor 4 Jahren heftige Epigastrialschmerzen

mit Fieber. Seitdem jährlich einigemal leichter Anfall. Letzter Anfall vor 3 Monaten. Seit 40 Tagen ikterisch. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 0, Gesamtazid. 2, Pepsin +, Milchsäure —. Am 15. 4. 1916 Cholezystoektomie u. Choledochotomie. Operationsbefund: Gallenblase enorm dilatiert (punktierte Galle 100 ccm), Wandung verdickt. Duct. choled. stark erweitert, Wandung verdickt, enthält 2 Steine. Magensaft nach d. Op., am 10. 7. 1916: Freie HCL 0, Gesamtazid. 4, Pepsin +, Milchsäure —.

II. Fälle mit normalem Magenchemismus.

Fall 1. M. K., 36 jähr. Frau. Diagn.: Zystikusstein mit strotzend gefüllter Gallenblase. Anamn.: Vor 1 Jahre etwa 3 Monate lang Epigastrialschmerzen. Vor 7 u. 3 Monaten wieder Schmerzen in d. Magengegend. Seit 2 Wochen Tumorbildung in d. Gallenblasengegend. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 22, Gesamtazid. 34. Am 22. 7. 1910 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase gänseeigross, narbig verdickt, strotzend gefüllt u. mit Magen, Peritoneum u. Netz verwachsen. D. cystic. divertikelartig erweitert, enthält mehrere Steine u. völlig verstopft. In d. Blase nur serös-eitrige Masse. Magensaft nach d. Op., am 16. 10. 1915: Freie HCL 26, Gesamtazid. 38, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 2. H. H., 65 jähr. Frau. Diagn.: Gallengangs- u. Leberkrebs. Anamn.: Seit 6 Monaten ab u. zu heftige Schmerzen in d. Epigastrialgegend mit Fieber. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 20, Gesamtazid. 50, Pepsin +, Milchsäure —. Am 29. 12. 1912 Probelaparotomie. Operationsbefund: Gallenblase u. Sammelrohr gänzlich unsichtbar. Linke Leberlappen knollig u. hart.

Fall 3. K. H., 38 jähr. Frau. Diagn.: Gallenblasenstein, Cholangitis. Anamn.: Seit 2⅔ Jahren 4 mal Gallenkoliken mit Fieber u. Ikterus. Letzter Anfall vor 2 Monaten. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 26, Gesamtazid. 36, Pepsin +, Milchsäure —. Am 9. 11. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase stark geschrumpft u. mit Duoden. innig verwachsen u. gegen D. cystic. völlig abgeschlossen. Die Blase enthält keine Galle, sondern 4 reiskorn- bis erbsengrosse Steine. Magensaft nach d. Op., am 4. 12. 1914: Freie HCL 28, Gesamtazid. 32, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 4. S. O., 50 jähr. Mann. Diagn.: Gallenblasenstein. Anamn.: Seit 2½ Monaten 2 mal intensive Schmerzen im r. Hypochondrium ohne fieber u. ohne Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 26, Gesamtazid. 32, Pepsin +, Milchsäure —. Am 22. 6. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase schwielig verdickt, mit Leber u. Netz innig verwachsen. Im Halsteil d. Blase ein Stein eingeklemmt.

Fall 5. W. E., 34 jähr. Mann. Diagn.: Pericholecystitis adhaesiva. Anamn.: Seit 10 Jahren 7 mal Gallenkoliken. Letzter Anfall vor 2 Wochen. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 28, Gesamtazid. 36, Pepsin +, Milchsäure —. Am 20. 4. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase strotzend gefüllt, Wandung verdickt u. mit grossem Netz breit verwachsen. Im ganzen Gallengangssystem kein Konkrement. Magensaft nach d. Op., am 10. 5. 1914: Freie HCL 20, Gesamtazid. 26, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 6. H. O., 53 jähr. Mann. Diagn: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Vor 1 Jahre heftige Schmerzen im Epigastrium mit Fieber. Vor 2 Wochen letzter Anfall. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 20, Gesamtazid. 30, Pepsin +, Milchsäure —. Am 26. 4. 1915 Cholezystoektomie. Operatiansbefund: Gallenblase chron. entzündet u. verdickt. Nirgends Stein. Magensaft nach d. Op., am 8. 5. 1915: Freie HCL 22, Gesamtazid. 30. Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 7. M. T., 21 jähr. Frau. Diagn.: Choledochus- u. Hepatikusstein. Anamn.: Seit 13 Jahren jährlich einigemal heftige Epigastrialschmerzen. Seit 2 Monaten 3 mal Anfall. Niemals Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 24, Gesamtazid. 32, Pepsin +, Milchsäure —. Am 28. 4. 1915 Choledochotomie u. Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Leber, Magen, Pankreas u. Duodenum intakt. Gallenblase strotzend gefüllt (punktierte Galle 100 ccm). Duct. choled. enorm dilatiert, enthält 2 grosse Steine.

Fall 8. T. N., 37 jähr. Frau. Diagn.: Gallenblasenstein. Anamn.: Seit 1¼ Jahren 2 mal dumpfe Epigastrialschmerzen u. Erbrechen. Letzter Anfall vor 2 Monate. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 26, Gasamtazid. 34, Pepsin +, Milchsäure —. Am 22. 4. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase mässig gefüllt, mit Duodenum durch dicke Narbe verwachsen. In d. Blase 2 pflaumengrosse u. 51 erbsengrosse Steine. Magen u. Gedärme intakt. Magensaft nach d. Op., am 9. 5. 1914: Freie HCL 24, Gesamtazid. 32, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 9. H. T., 43 jähr. Frau. Diagn.: Gallenblasenstein. Anamn.: Seit 2½ Jahren mehrmals Gallenkoliken. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 26, Gesamtazid. 32, Pepsin +, Milchsäure —. Am 18. 1. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Leber stark ptotisch. Gallenblase mässig gefüllt, stark fibrös verdickt, enthält mehrere Steine. D. cystic. u. choled. dilatiert.

Fall 10. S. Y., 35 jähr. Frau. Diagn: Gallenblasen- u. Choledochusstein. Anamn.: Seit 2 Jahren ab u. zu Epigastrialschmerzen. Niemals Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 30, Gesamtazid. 40, Pepsin +, Milchsäure —. Am 21. 6. 1915 Cholezystoektomie, choledochotomie. Operationsbefund: Leber, Magen u. Kolon mässig ptotisch. Gallenblase mässig stark dilatiert, Wandung verdickt, enthält kleine Steine. D. choledoch. erweitert, hat kleine Steine. Magensaft nach d. Op., am 5. 8. 1916: Freie HCL 18, Gesamtazid. 24, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 11. F. I., 32 jähr. Mann. Diagn.: Gallenblasen- Choledochus- u. Hepatikusstein. Anamn.: Vor 2 Jahren heftige Gallenkoliken mit Fieber u. Erbrechen. Vor 1 Jahre wieder Anfall mit Ikterus. Seitdem 3 mal Anfall. Vor 1 Woche letzter Anfall. Magensaft vor d. Op: Freie HCL 28, Gesamtazid. 38, Pepsin +, Milchsäure —. Am 30. 5. 1916 Cholezystoektomie + Choledochotomie + Hepatikusdrainage. Operationsbefund: Gallenblase mässig gefüllt, Wandung leicht verdickt. D. choled. mässig dilatiert, enthält zahlreiche grössere u. kleinere Steine. Magensaft nach d. Op., am 1. 8. 1916: Freie HCL 18, Gesamtazid. 26, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 12. I. A., 26 jähr. Mann. Diagn.: Verschlussstein im Duct. choled. Anamn.: Vor 6 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochond. mit Frösteln u. Fieber. ½ Jahr danach ähnlicher Anfall mit Ikterus. Seitdem 3 mal Anfall. Jetzt Gallenblasengegend deutlich resistent. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 34, Gesamtazid. 44, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 13. T. H., 45 jähr. Mann. Diagn.: Schrumpfung d. Gallenblase infolge von Verschlussstein im Duct. cystic. Anamn.: Seit 1 Jahre 4 mal Gallenkoliken. Letzter Anfall vor 2 Monaten. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 34, Gesamtazid. 48, Pepsin +, Milchsäure —. Am 30. 6. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Im D. cystic. 1 taubeneigrosser Stein eingeklemmt u. den Zugang zur Blase völlig verlegt.

III. Fälle mit Hyperazidität.

Fall 1. S. M., 43 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Seit 20 Jahren jährlich einigemal heftige Epigastrialschmerzen. Seit 1⅔ Jahren mehrmals heftige Schmerzen im r. Hypochond. mit Fieber u. Ikterus. Magensaft vor d.

Op.: Freie HCL 36, Gesamtazid. 58, Pepsin +, Milchsäure —. Am 23. 4. 1915 Cholezystolyse. Operationsbefund: Gallenblase schlaff gefüllt, Wandung stark verdickt. Im ganzen Gallengangssystem keine Konkremente. Leber u. Pankreas normal.

Fall 2. T. N., 56 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Vor 9 Jahren Gallenkolik mit Fieber u. Ikterus. (dabei Steinabgang im Kote). Seit 7 Monaten mehrmals Anfall. Magensaft vor d. Op: Freie HCL 44, Gesamtazid. 54, Pepsin +, Milchsäure —. Am 5. 1914 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase mässig gefüllt, Wandung verdickt. Duct. choled. stark dilatiert. Nirgends Konkremente. Magensaft nach d. Op., am 22. 6. 1914: Freie HCL 0, Gesamtazid. 10, Pepsin +, Milchsäure —.

Fall 3. K. O., 35 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamn.: Vor 9½ Monaten 2 mal heftige Schmerzen im r. Hypochondr. Beim letzten Anfall Ikterus. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 36, Gesamtazid. 56, Pepsin +, Milchsäure —. Am 19. 4. 1915 Cholezystoektomie. Operationsbefund: Gallenblase etwas geschrumpft. Leber normal. Pankreas etwas verdickt.

Fall 4. K. S., 38 jähr. Mann. Diagn.: Pericholezystitische Verwachsung. Anamn.: Seit 8 Jahren Sodbrennen u. Epigastrialschmerzen. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 38, Gesamtazid. 48, Pepsin +, Milchsäure —. Am 26. 6. 1915 Cholezystolyse, Punktion d. Gallenblase. Operationsbefund: Ausser krampfhafte Kontraktion des Pylorusmuskulat. u. leichte Magen- u. Leberptose kein Abnormes im ganzen Magen-Darmkanal u. Pankreas. Gallenblase verdickt u. mit Duodenum verwachsen. Gallenblaseninhalt steril.

Fall 5. N. M., 27 jähr. Mann. Diagn.: Cholecystitis choronica. Anamn.: Vor 1 Jahre Typhus abdom. Kurz darauf leichte Schmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber u. Erbrechen. Seitdem ab u. zu ähnliche Beschwerden. Magensaft vor d. Op.: Freie HCL 32, Gesamtazid. 68, Pepsin +, Milchsäure —.

Fälle von bedeutend. Zunahme (über 10 Grad) der freien Salzsäure nach Exstirpation der Gallenblase.

Tab. 1.

Nr.	Fall	HCL vor d. Op.	HCL nach d. Op.	
			Wie lange n. d. Op.	HCL
1	I, 5	2	27 Tage	18,5
2	I, 10	0	37 Tage	0
			2⅚ Jahre	18
3	I, 21	12	45 Tage	25
			2 Jahre	28
4	I, 27	12	41 Tage	24
			2¾ Jahre	24
5	I, 30	0	30 Tage	20
6	I, 31	5	24 Tage	16
7	I, 36	10	27 Tage	29

Fälle von bedeutend. Abnahme (über 10 Grad) der freien Salzsäure nach Exstirpation der Gallenblase.

Tab. 2.

Nr.	Fall	HCL vor d. Op.	HCL nach d. Op.	
			Wie lange n. d. Op.	HCL
1	I, 13	10	2 Jahre	0
2	I, 38	16	15 Tage	6
3	II, 10	30	45 Tage	18
4	II, 11	28	63 Tage	18
5	III, 3	44	50 Tage	0

Fälle von unbedeutend. Zunahme (unter 10 Grad) der freien Salzsäure nach Exstirpation der Gallenblase.

Tab. 3.

Nr.	Fall	HCL vor d. Op.	HCL nach d. Op.	
			Wie lange n. d. Op.	HCL
1	I, 23	6	47 Tage	10
2	I, 33	12	36 Tage	0
			1⅚ Jahre	18
3	I, 39	4	43 Tage	2
			1½ Jahre	10
4	I, 40	12	30 Tage	21
5	I, 42	6	22 Tage	10,6
6	I, 48	8	20 Tage	12
7	I, 49	10	23 Tage	12
8	I, 61	6	49 Tage	8
9	I, 64	5	19 Tage	6
10	I, 70	4	43 Tage	6
11	II, 1	22	5⅓ Jahre	26
12	II, 3	26	25 Tage	28
13	II, 6	20	12 Tage	22

Fälle von unbedeutend. Abnahme (unter 10 Grad) der freinen Salzsäure nach Exstirpation d. Gallenblase.

Tab. 4.

Nr.	Fall	HCL vor d. Op.	HCL nach d. Op.	
			Wie lange n. d. Op.	HCL
1	I, 8	8	3 Jahre	4
2	I, 12	12	23 Tage	8
3	I, 34	4	15 Tage	0
4	I, 35	10	17 Tage	6
			10 Monate	8
5	I, 45	4	50 Tage	0
6	I, 50	6	43 Tage	0
7	I, 56	6	30 Tage	0
8	I, 59	10	47 Tage	2
9	I, 60	10	5 Monate	4
10	I, 63	10	2½ Monate	2
11	I, 67	12	41 Tage	6
12	I, 69	4	19 Tage	0
13	I, 71	6	20 Tage	0
14	I, 75	8	66 Tage	0
15	I, 77	14	27 Tage	12
16	II, 5	28	20 Tage	20
17	II, 8	24	17 Tage	22
18	II, 9	26	17 Tage	22

Fälle, welche nach Exstirpation der Gallenblase völligen Mangel an freier Salzsäure aufwiesen.

Tab. 5.

Nr.	Fall	HCL vor	HCL nach d. Op.	
			Wie lange n. d. Op.	HCL
1	I, 9	0	41 Tage	0
2	I, 14	0	45 Tage	0
3	I, 17	0	40 Tage	0
4	I, 19	0	33 Tage	0
5	I, 20	0	42 Tage	0
			2½ Jahre	0
6	I, 22	0	31 Tage	0
7	I, 24	0	22 Tage	0
8	I, 26	0	1 Jahre	0
9	I, 28	0	16 Tage	0
			2 Jahre	0
10	I, 32	0	25 Tage	0
11	I, 34	4	15 Tage	0
12	I, 37	0	3⅓ Monate	0
13	I, 45	4	50 Tage	0
14	I, 46	0	17 Tage	0
		0	10 Monate	0
15	I, 50	6	43 Tage	0
16	I, 51	0	19 Tage	0
17	I, 56	6	30 Tage	0
18	I, 62	0	26 Tage	0
19	I, 69	4	19 Tage	0
20	I, 71	6	20 Tage	0
21	I, 74	0	24 Tage	0
22	I, 82	0	2⅔ Monate	0
23	III, 3	44	52 Tage	0

Vergleichung der freien Salzsäure von Fällen kürzere Zeit nach d. Operation mit denen längere Zeit darnach.

Tab. 6.

Nr.	Fall	HCL vor d. Op.	HCL kurz n. d. Op.		HCL lange n. d. Op.	
			Wie lange n. d. Op.	HCL	Wie lange n. d. Op.	HCL
1	I, 10	0	37 Tage	0	2⅝ Jahre	18
2	I, 13	10	—	—	2 Jahre	0
3	I, 20	0	42 Tage	0	2½ Jahre	0
4	I, 21	12	40 Tage	25	2 Jahre	28
5	I, 27	12	41 Tage	24	2¾ Jahre	24
6	I, 28	0	16 Tage	0	2 Jahre	0
7	I, 32	0	25 Tage	0	1½ Jahre	0
8	I, 33	12	26 Tage	0	1⅝ Jahre	18
9	I, 35	10	17 Tage	6	⅝ Jahre	8
10	I, 39	4	43 Tage	2	1½ Jahre	10
11	I, 46	0	17 Tage	0	⅝ Jahre	0
12	II, 1	22	—	—	5⅓ Jahre	26

Von diesen 100 Patienten zeigen also 5 Fälle Hyperazidität, 13 Fälle normale Worte und die übrigen 82 Fälle sub- resp. anazide Werte. Wir können demnach in Uebereinstimmung mit Prof. Miyake, Hohlweg u. Schmidt u. A in der grössten mehrzahl der Fälle der Cholelithiasis hyp- resp. anazide Werte des Mageninhalts konstatieren.

Was nun die Magensekretion bei der Schrumpfblase resp. beim Zystikusverschruss anbelangt, so fand ich unter 18 solchen Fällen in 6 Fällen völligen Mangel an freier Salzsäure (I, 1, 22, 24, 28, 46, 76), während in den übrigen 12 Fällen die letztere im Grade von 2, 10, 16, 8, 10, 10, 4, 14, 22, 20, 26, 34 vorhanden war. (I, 5, 25, 47, 48, 49, 52, 69, 77, II, 1, 2, 3, III, 1).

Bei der Untersuchung des Mageninhalts nach Vornahme der Ektomie konnte ich in 7 unter 65 Fällen eine bedeutende Zunahme (über 10 Grad), in 5 Fällen hingegen eine bedeutende Abnahme (über 10 Grad) der freien Salzsäure nachweisen (Tab. 1 u. 2), während sich in 13 Fällen eine unbedeutende Zunahme (unter 10 Grad) und in 18 Fällen eine unbedeutende Abnahme (unter 10 Grad) nachweisen liess. (Tab. 3 u. 4).

Diese unbedeutende Zu- und Abnahme der freien Salzsäure aber scheint uns kaum beachtenswert zu sein, um die Frage nach der Beeinflussung der Ektomie auf den Magenchemismus zu entscheiden, da einmal die Magensekretion selbst beim Gesunden je nach den Zeiten ziemlich beträchtliche Schwankungen darbieten kann, und es weiter auch gar nicht als Seltsamkeit anzusehen ist, dass sich bei Patienten, welche viele Tage lang nach der Operation das Bett hüten müssen, irgend eine Störung von Seiten des Magens einstellt. Wir haben ja bei meinen Tierexperimenten gesehen, dass die Magensekretion während gewisser Tage nach dem operativen Eingriff wesentlich, wenn auch vorübergehend, beeinträchtigt wird. Dagegen konnte ich bei den Untersuchungen von 12 Cholelithiasisfällen in ganz beachtenswerter Weise feststellen, dass die Salzsäureproduktion des Magens längere Zeit (5/6 bis 5 1/3 Jahre) nach der Ektomie mit Ausnahme der 2 Fälle immer viel lebhafter als vor sowie kurz nach der Operation von statten ging, (Tab. 6).

Hohlweg hat in seiner Erwiderung auf die Arbeit von Magnus betont, dass die von Magnus ausgeführten Untersuchungen die von ihm, Hohlweg nämlich, festgestellte Tatsache, dass die Entfernug der Gallenblase einen völligen Mangel des Mageninhalts an freier Salzsäure hervorrufe, nicht widerlegen könnten, weil die Untersuchungen Magnus, mit Ausnahme eines Falles, nur kurze Zeit (bis 25 Tage) nach der Ektomie angestellt wurden. Im Hinbrick auf meine oben zizierten Befunde aber besteht diese Erwiderung Hohlwegs nicht mehr zu Recht. Wenn also Hohlweg behauptet, es müsse längere Zeit nach der Ektomie vergangen sein, ehe Störungen von Seiten des Magens nachweisbar würden, so möchte ich auf Grund meiner angeführten Untersuchungen darauf aufmerksam machen, dass: Das Verhältnis der Magensekretion nach der Ektomie wird desto bessor, je längere Zeit nach der Operation vergangen ist.

Die den Beobachtungen von Hohlweg und Schmidt analoge Anschauung Semnitzkys, dass bei Gallenretention Hyperazidität bestehen solle, kann ich auf Grund meiner Untersuchungen nicht unterschreiben. So zeigen z.B. die Fälle I 59, 70, 72, 73 u. 75, wo eine starke Retention der Galle in der Blase bestanden hatte, gar keine Hyperazidität, sondern vielmehr stets sub- und anazide Werte, sodass sie hier absolut nicht dem Schema Semnitzkys folgen.

Semnitzky, Hohlweg und Schmidt scheinen zu glauben,

dass bei Retention die Galle viel dicker und konzentrierter als normale, gewöhnliche Galle wird. Nach unseren Erfahrungen aber steht die Sache ganz anders. Ich habe in der Tat im vergangenen Jahre verschiedene menschliche Gallen analysiert und fand, dass die Galle bei denjenigen Fällen, wo die Gallenblase stark mit Galle gestaut war, viel ärmer an festen Stoffen als die bei normalem Füllungszustand war, sodass die Ansicht der genannten Autoren, dass bei der Retention eine stark wirkende Galle dem betreffenden Organismus zur Verfügung gestellt würde, gar nicht zutreffend sein kann.

F. Rost ist der Ansicht, dass das von Starling u. Bayliss entdeckte Sekretin, welche nach den letzten beiden Autoren aus dem Prosekretin in der Darmschleimhaut durch Beeinflussung der Salzsäure des Magens ensteht, in geringem Grade auf die Leber anregend wirke, während die Wirkung beim cholezystoektomierten Hunde sehr schwach würde. Weiter glaubt der Autor auf Grund der Angabe von Hohlweg, wonach die cholezystoektomierten Hunde zugleich ein Salzsäuredefizit haben, dass die Umwandelung des Prosekretins in Sekretin bei einem cholezystoektomierten Hunde eine mangelhafte sein könnte. S. Sato aber konnte in unserer Klinik feststellen, dass die Gallensekretion bei einem total gastrektomierten und oesophago-jejunostomierten Hunde sich nach Einnahme einer bestimmten Menge Nahrung ganz gleich wie bei demselben Hunde mit Gallenblase verhält. Dieses Ergebnis von Sato weist darauf hin, dass die Magensekretion in keiner Beziehung zur Gallensekretion steht, was, wie ich glaube, auf Umwegen auch durch die Tatsache, dass Ektomie der Gallenblase keinen Einfluss auf die Magensekretion ausübt, gestützt wird.

Nach all dem müssen wir auf Grund meiner vorliegenden experimentellen und klinischen Untersuchungen der Behauptung von Hohlweg u. Schmidt, wonach die Ursache des Salzsäuremangels nach Exstirpation der Gallenblase zu suchen sei, absolut ablehnen.

4. Histologische Untersuchung des Magens.

Die Tatsache, dass bei den meisten Cholelithiasisfällen sowohl vor als auch nach der Exstirpation der Gallenblase ein völliges HCL-Defizit zu finden ist, während sich bei den Tierexperimenten dasselbe Phänomen oft höchstens nur Monate lang nach der Operation nach-

weisen lässt, legt uns die Vermutung nahe, ob nicht bei den meisten Fällen von Cholelithiasis eine pathologisch-anatomische Veränderung der Magenschleimhaut zu finden sei. Um einen sicheren Beweis dafür zu erhalten, stellte ich mir eine Reihe von histologischen Untersuchungen des Magens an.

Zum Zwecke der Untersuchung wurde der Magen kurz nach der Operation zugrunde Gegangenen frisch und lebenswarm entnommen. Die feineren Schnitten desselben wurden dann mit Haematoxillin-Eosin, nach Jenner und Golgi gefärbt. Ausserdem wurden durch die Kiyono'sche Modifikation der Altmann'schen Methode die in den Belegzellen eingeschlossenenen sekretorischen Granula genau untersucht.

1. Fall I, 65. Hier spielen sich ausgesprochene Veränderungen in der Magenschleimhaut ab, welche sowohl die Drüsen wie das interstitielle Gewebe betreffen. Das Deckepithel der Mukosa und der Magengrübchen fehlt fast vollkommen, ohne dass diese Erscheinung als kadaverös zu deuten ist, weil die Praeparate den Leichen frisch entnommen und sofort gehärtet worden waren. Die Schleimhaut, ebenso die Drüsen zeigen starke Atrophie, sodass die einzelnen Drüsenschläuche sowohl in bezug auf Länge, wie auf die Zahl erheblich reduziert sind. Sie sind teils durch starke interstitielle Infiltration, teils durch Drüsenschläuche mit atypischen Zellen ersetzt. Sowohl im Fundus wie auch in der Pylorusregion finden sich zahlreiche Darmdrüsen, welche durch Becherzellen und Panet'sche Zellen charakterisiert sind. In den sämtlichen Fundusdrüsen sind die Belegzellen stark atrophisch oder ganz verschwunden, sodass man hier in einem Drüsenschlauch nur 0 bis 4 Zellen wahrnehmen kann.

Im interstitiellen Gewebe der Mukosa sieht man neben starker Rundzelleninfiltration auch eine Vergrösserung und Vermehrung der am Grunde der Schleimhaut oft aber auch in der Submukosa gelegenen Lymphfollikel und ausserdem noch eine bedeutende Zunahme des Bindegewebes, sodass die Abstände zwischen den Drüsen verbreitet und die Drüsen auseinandergedrängt sind. Bezüglich der Zellformen des Infiltrates in der Tunica propria mucosae sind neben Lymphozyten zahlreiche Plasmazellen, Rusche r'sche Körperchen nachzuweisen. Vor den polynuklären Leukozyten sind hauptsächlich eosinophile u. z. in grösserer Zahl vorhanden. Alle die genannten Infiltrationen trten in der Pyloruszone am stärksten hervor und nehmen gegen die Kardia zu mehr und mehr ab.

Das submuköse Gewebe ist im allgemeinen aufgelockert, wo die

Blutgefässe stark erweitert und mit Blut gefüllt sind. Muscularis mucosae, Muscularis, Subserosa und Serosa zeigen keine wesentlichen Veränderungen ausser spärlicher Rundzelleninfiltration im Interstitium.

2. Fall I, 41. Auch in diesem Falle wird das Deckepithel der Mukosa fast vollkommen vermisst. Die Tunica propria mucosae ist sehr schmal, und die Drüsen liegen sehr dicht beisammen. Im interstitiellen gewebe der Mukosa findet man nur eine geringe Infiltration, am Grunde der Schleimhaut aber spielen sich alles mehr oder weniger intensiv ab, sodass man dort oft zirkumskripte Ansammlungen von Rundzellen wahrnehmen kann. Ausserdem lassen sich in der Schleimhaut zahlreiche Plasmazellen, Ruscher'sche Körperchen oder eosinophile Zellen nachweisen. Die Darmdrüsen sind hier in der Fundusschleimhaut nicht zu konstatieren, während dagegen in den Pylorusdrüsen sich hie und da blau gefärbte Becherzellen nachweisen lassen. Die Zahl der Belegzellen in den Fundusdrüsen beträgt höchstens 15 bis 17. In der Muscularis mucosae und in den darunter gelegenen Schichten der Magenwandung sind keine wesentlichen pathologischen Zeichen zu konstatieren. Nur sieht das submuköse Gewebe mehr gelockert aus und die Blutgefässe sind im allgemeinen erweitert und mit Blut gefüllt. Im submukösen Gewebe kommen oft diffuse, spärliche Infiltrationen von eosinophilen Zellen vor.

3. Fall I, 54. Bei den mit Haematoxillin-Eosin gefärbten Praeparaten lässt sich im ganzen Bereiche der Magenwandung keine wesentliche pathologische Veränderung ausser ganz leicht erhöter Schleimproduktion des Oberflächenepithels wahrnehmen, sodass das histologische Bild der Schleimhaut in diesem Falle als nahezu normal angesehen werden muss. Was die Zahl der Belegzellen in den Fundusdrüsen anbetrifft, so steht sie ganz im normalen Verhältnis, sodass man für einen Schlauch 30 bis 34 Zellen finden kann. Bei den genaueren Untersuchungen jedoch, so namentlich bei den besonderen Granulafärbungen, wird bemerkt, dass die Granula schon in Degeneration begriffen sind, sodass sie nicht nur in ihrer Zahl wesentlich reduziert worden sind, sondern auch erheblich ihre spezifische Färbbarkeit eingebüsst haben, was man wohl hierbei als die einzige Ursache der Sekretionsstörung der Salzsäure zu betrachten berechtigt ist.

Im übrigen lässt sich in der Magenwandung gar keine pathologische Veränderung nachweisen.

4. Fall I, 47. Hier bietet die Magenschleimhaut im allgemeinen

das Bild einer chronischen interstitiellen Gastritis dar. Das interstitielle Gewebe der Tunica propria mucosae ist bedeutend vermehrt, dagegen die Drüsen stark verringert, sodass die Abstände zwischen den letzteren beträchtlich verbreitert sind. Das Deckepithel der Mukosa ist im ganzen Bereiche des Magens fast vollkommen abgestossen und das freie Ende der Schleimhaut ist zum Teil in Granulationsgewebe umgewandelt. Im interstitium finden sich neben ganz vereinzelten Plasmazellen Ruscher'sche Körperchen und eosinophile Zellen und ziemlich starke Rundzelleninfiltration. Alle diese Prozesse in der Schleimhaut treten nach dem Pylorus zu immer stärker auf. In den Fundusdrüsen sieht man keine atypischen Zellelemente, während in den Drüsenschläuchen der Pyloruszone zahlreiche Becherzellen nachzuweisen sind. Die Belegzellen in den einzelnen Fundusdrüsen sind stark reduziert, sodass es sich für einen Schlauch nur 8 bis 14 Zelle finden lassen. Im übrigen kann man ausser ziemlich starker venöser Hyperaemie im submukösen Gewebe und geringer Verdickung der Muskularis sowie des subserösen Gewebes keine besonderen pathologischen Veränderungen nachweisen.

5. Fall I, 55. Hier sieht man im interstitiellen Gewebe des Stratum proprium Proliferationsvorgänge. Die Zellen sind stark vermehrt und von Leukozyten durchsetzt und bilden den sogen. etat mameronne. Das Deckepithel der Mukosa ist teils desquamiert, teils gut erhalten. In der Region des Magenkörpers ist diese Desquamation am stärksten aufgetreten. Bezüglich der Zellformen der Infiltration im interstitiellen Gewebe sind neben Lymphozyten auch Plasmazellen, Ruscher'sche Körperchen und eosinophile Zellen vorhanden. Am Grunde der Schleimhaut und zwar in der Regio pylorica sieht man oft ein reichliches Infiltrat, teils nur herdweise, teils diffus verbreitet, während es im Bereiche des Magenkörpers oft die ganze Dicke der Schleimhaut einnimmt. Die pathologischen Veränderuugen sind demnach nicht überall gleichmässig vorgeschritten, sonderen treten am Pylorus- und Körperteile am stärksten hervor. Was die Drüsen anbelangt, so kommen im Fundus noch sehr zahlreiche Sehläuche und Belegzellen vor, deren Sekretgranula aber beträchtlich reduziert und degeneriert sind. Atypische Drüsenzellen sind hier nirgends zu konstatieren. In der Pyloruszone sind die Drüsenelemente der Infiltration entsprechend mehr oder weniger reduziert. Aber es sind keine atypischen Zellformen nachzuweisen.

In den übrigen Schichten der Magenwandung finden sich keine

besondere Veränderung ausser der in der Mukosa und Submukosa herrschenden starken venösen Hyperaemie.

6. Fall I, 57. Die Magenschleimhaut bietet hier im allgemeinen das Bild der katarrhalischen Gastritis. Das Deckepithel ist nur teilweise desquamiert und mit schleimiger Masse belagert. In der Tunica propria mucosae zeigt sich ein äusserst spärliches Infiltrat, nur in der Pyloruszone findet sich eine mehr oder weniger ausgedehnte Rundzelleninfiltration. An den Drüsen selbst kann man wahrnehmen, dass die Länge sowie die Zahl der Drüsenschläuche und dementsprechend auch die Zahl der Belegzellen durchaus normal ist, sodass man bei der Zählung der letzteren in den Fundusdrüsen 25 bis 36 Zellen für einen Schlauch finden kann, während bei den genaueren Untersuchungen die Sekretgranula schon grösstenteils in Degeneration begriffen sind.

Atypische Drüsenzellen sind in den Fundusdrüsen nicht zu finden, während sie in der Pyloruszone nur mässig auftreten. Ausserdem lassen sich auch Plasmazellen, Ruscher'sche Körperchen und eosinophile Zellen in geringer Zahl in der Mukosa nachweisen. Sonst sind in der Magenwandung keine wesentlichen Veränderungen zu erwähnen.

Alle die angeführten histologischen Untersuchungen zeigen also ganz nach unserer Erwartung im stärkeren oder geringeren Grade das Bild der chronischen Gastritis mit entsprechender Atrophie der Drüsenelemente, besonders der Belegzellen. Ganz interessant ist es aber, dass beim Fall I, 54, wo die freie Salzsäure des Mageninhalts im Grade von 6 vorhanden war und die Schleimhaut fast keine merkliche Veränderung aufwies, doch in den meisten Belegzellen die sekretorischen Granula schon vielfach in Degeneration begriffen waren, was sehr wahrscheinlich in Folge der reflektorischen Hemmung der Magensekretion zustande gekommen ist.

5. Genese der Sekretionsstörung.

Wie oben gesagt, muss die Behauptung von Hohlweg und Schmidt, dass bei der operativen Entfernung der Gallenblase, beim Zystikusverschluss etz. infolge von Funktionsausfall der Gallenblase Salzsäuremangel im Mageninhalt hervorgerufen werken könnte, ganz in Zweifel gezogen werden. Ich bin mit Herrn Prof. Miyake der Ansicht, dass die Magenstörung nicht durch die Ektomie resp. den Funktionsausfall der Gallenblase zustande kommt.

Was nun den Zusammenhang zwischen Magenstörung und Cholelithiasis anbelangt, so gibt Naunyn an, dass chronische Dispepsien oft Ursachen der Gallensteinbildung werden. Grube und Kaufmann behaupten, dass der hyperazide Mageninhalt der Duodenalschleimhaut und der Papille eine Reizung gäbe und dieser Prozess dann zu einer Entzündung der Gallenwege führe. Die Anschauungen der genannten Autoren sind natürlich nicht von der Hand zu weisen, aber die Tatsache, dass die Entzündung der Gallenblase resp. Cholelithiasis sehr häufig ohne solche Erscheinungen zustande kommen kann, steht ganz ausser Frage. Die Tatsache, nämlich, dass in der grössten Mehrzahl der Fälle von Cholelithiasis Sub- und Anazidität zu finden sind, legt uns den Gedanken nahe, dass solche Magenstörungen in vielen Fällen gewiss in Folge von Cholelithiasis zustande gekommen sind. Prof. Miyake ist der Ansicht, dass, die Ursache der Magenstörung wohl in der Reflexwirkung zwischen Magen und Gallenwegen zu suchen sei. Ich selbst habe auch im Jahre 1913 in bezug auf diese Frage mitgeteilt, dass bei solchen Erkrankungen der Gallenwege die entzündlichen Reize auf reflektorischem Wege auf den Magen übertragen werden, sodass dadurch eine Sekretionshemmung der Salzsäure resp. Atrophie der betreffenden Zellelemente und schliesslich infolge dessen allmählich chronische Gastritis auftreten kann. Ein Jahr darauf berichtete Aldor, dass die bei der Cholelithiasis so oft zu findende Sub- und Anazidität in einem Teile der Fälle als die Folge eines Funktionsausfalls der Gallenblase, in einem anderen Teile aber als das Symptom einer neben (nicht in Folge) der Cholelithiasis bestehenden chronischen Gastritis aufzufassen sei. Dass aber diese Annahme nicht immer zutreffend ist, haben wir schon erwähnt. A. Ohly (1915) gibt wieder an, dass die Ursache der Magenstörung ausser dem von Hohlweg und Schmidt angeschuldigten veränderten Gallenfluss und der hierdurch bedingten chemischen Veränderung der Galle in der chronischen entzündlichen Veränderung der Gallenblase und den Koliken zu suchen sei. Der Autor glaubt, dass die akuten Fälle von Cholelithiasis mehr zu Hyperazidität neige und dass eine Gastritis acida zu einer chronischen Gastritis mit Sub- und Anazidität führen könne.

Bei meinen Untersuchungen aber fand ich einerseits in keinem Falle der mehr akuten oder nur kurz bestehenden Cholelithiasis hyperazide Werte, während ich andererseits in einer Reihe von Fällen trotz sehr langen Bestehens des Leidens hyperazide Werte nachweisen

konnte, sodass ich demnach nicht ohne weiters die Behauptung Ohly's unterschreiben kann. Ich meine, dass die Fälle, welche am Anfang der Cholelithiasis eine Hyperazidität des Mageninhaltes zeigen, ihre Entstehung nicht der von Grube und Kaufmann angegebenen Genese verdanken.

Wie dem auch sei, dürfen wir auf Grund des histologischen Befundes der Magenschleimhaut beim Fall I, 54, wo die in den Belegzellen eingeschlossenen sekretorischen Granula stark in Degeneration begriffen waren, während sonst die ganze Schleimhaut sich als nahezu normal erwiesen, wohl annehmen, dass die Magensekretion bei der Cholelithiasis vom Anfang an beeinträchtigt wird.

Nach dem Allen können wir schliessen, dass alle chronisch entzündlichen Reize und Koliken der Gallenwege gleichzeitig mit den anderen begleitenden Symptomen wie z.B. Fröstern, Fieber etz. in erwähnter Weise einen hemmenden Einfluss auf die Magensekretion ausüben müssen.

Bei derartigen Fällen werden ja die Einflüsse der äusseren Schädlichkeiten auf den Magen ungemein erleichtert, sodass auf geringe Veranlassungen hin, welche beim Gesunden keine schlimme Folge haben, in leicht verständlicher Weise der Magen affiziert werden kann.

Die Tatsache, dass in einer Reihe von Fällen von Cholelithiasis auch nach der Ausheilung des Leidens noch lange die Sekretionsstörung und Beschwerden von Seiten des Magens fortbestehen, lässt sich aus den histologischen Befunden leicht erklären, da bei einer Gastritis eine Restitutio ad integrum bekanntlich nicht zu erwarten ist.

6. Zusammenfassung.

1. Bei den gesunden Hunden lässt sich gar kein Einfluss der Cholezystocktomie auf die Magensekretion wahrnehmen. Nur in den kurzen Perioden nach der Operation kann man oft ein völliges HCL-Defizit konstatieren.

2. Bei meinen 100 Fällen von Cholelithiasis war in 13% der Fälle ein normaler Magenchemismus, in 5% Hyperazidität und in 82% der Fälle Sub- resp. Anazidität zu finden.

3. Unter 18 Fällen von Schrumpfblase resp. Zystikus-

verschluss fand ich in 6 Fällen völligen Mangel an freiner Salzsäure, während in den übrigen 12 Fällen die letztere im Grade von 2, 4, 8, 10, 10, 14, 16, 20, 22, 26 und 34 vorhanden war.

4. Bei den Untersuchungen des Mageninhaltes bei 60 Patienten 12 Tage bis 5⅓ Jahre nach der Ektomie konnte ich in 7 Fällen eine bedeutende Zunahme (über 10 Grad) der freien Salzsäure, in 5 Fällen dagegen eine bedeutende Abnahme (über 10 Grand) und in 13 Fällen eine unbedeutende Zunahme (unter 10 Grad) und in 18 Fällen eine unbedeutende Abnahme (unter 10 Grad) nachweisen, während in den übrigen 17 Fällen sich keine Veränderung der freien Salzsäure fand, sodass sie sowohl vor wie auch nach der Operation völlig fehlte.

5. Abgesehen von 2 Fällen konnte ich bei Untersuchungen von 12 Cholelithiasisfällen feststellen, dass die HCL-Produktion des Magens ⅝ bis 5⅓ Jahren nach der Ektomie etwas zugenommen hatte verglichen mit vor und kurz nach der Operation.

6. Die Magensekretion nach der Ektomie der Gallenblase wird demnach im Gegensatze zur Ansicht Hohlwegs desto besser, je längere Zeit nach der Operation vergangen ist.

7. Bei der retentierten Galle in der Blase konnte ich in keinem Falle Hyperazidität nachweisen, sondern stets Sub- und Anazidität. Die Annahme von Semnitzky und Hohlweg, dass bei der Retention eine konzentrierte, stark wirkende Galle dem betreffenden Organismus zur Verfügung gestellt würden, kann demnach gar nicht zutreffend sein, weil die gestaute Galle nach meiner Untersuchung viel ärmer an festen Stoffen als normale Galle ist.

8. Die histologischen Untersuchungen des Magens zeigten alle im stärkeren oder geringeren Grade das Bild der chronischen Gastritis. Ganz interessant ist es aber, dass es oft die Fälle gibt, wo die Magenschleimhaut fast keine Veränderung aufweist, obgleich in den meisten Belegzellen die sekretorischen Granula vielfach in

Degeneration begriffen sind und dementsprechend auch die HCL-Produktion ganz herabgesetzt ist.

9. Die Behauptung von Hohlweg und Schmidt, dass bei der Exstirpation der Gallenblase oder beim Zystikusverschluss wegen Funktionsausfalls der Gallenblase ein Salzsäuredefizit des Magensaftes auftreten müsse, ist ganz unrichtig. Für die Sekretionsstörung ist die Cholelithiasis selbst verantwortlich zu machen.

10. Die Ursache der Sekretionsstörung des Magens bei der Cholelithiasis ist in der Reflexwirkung der entzündlichen Reize an den Gallenwegen zu suchen.

11. Die bei den meisten Cholelithiasisfällen vorhandene chronische Gastritis scheint wohl durch die Sekretionsstörung der Salzsäure veranlasst zu sein.

Zum Schlusse fühle ich mich verpflichtet, meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. H. Miyake für die gütige Ueberlassung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

* * *

Literatur.

1. Aldor: Berlin. klin. Wochenschr. 1916. No. 3.
2. Derselbe: Wiener klin. Wochenschr. 1914. Nr. 18.
3. Best u. Cohnheim: Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 69.
4. Boas: Wiener med. Wochenschr. 1895. Nr. 1. u. 2.
5. Derselbe: Diagn. u. Therap. d. Magenkrankh. 6. Aufl.
6. Boss: Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 52.
7. Cohnheim u. Marchand: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 63. 1910.
8. Copeman u. Winston: The Journ. of Physiol., Vol. 10. 1889.
9. Disqué: Boas Arch. Bd. 20. H. 3. 1914.
10. Dogiel: Arch. f. Anatom. u. Physiol. Anatom. Abteil. 1899.
11. Emura: Zentralbl. d. experim. Medizin. 1912. Bd. 2.
12. Faber u. Lange: Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 66.
13. Graff: Bruns Beitrag. Bd. 92. 1914.
14. Gross: Münchn. med. Wochenschr. 1912. Nr. 51.
15. Grube: Boas Arch. Bd. 10.
16. Herzberg: Virch. Arch. Bd. 104.
17. Heyrovsky: Dtsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 122. H. 5-6.

18. Hohlweg u. Schmidt: Dtsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 47.
19. Hohlweg: Dtsche Arch. f. klin. Med. Bd. 108. 1912.
20. Izumi: Zeitschr. f. 15. japan. chirurg. Kongr. 1914.
21. Jerusalem, Ernst: Dtsche Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 101.
22. Kelling: Boas Arch. 1909. Bd. 15. H. 5.
23. Kiyono: Zentralbl. f. allg. Path. u. patholog. Anatom. Bd. 25. Nr. 11, 1914.
24. Klee, Klüpfel: Grenzgeb. Bd. 27. H. 4. 1914.
25. Krause: Klinische Diagnostik. 1909.
26. Lewa: Virch. Arch. Bd. 132.
27. Lórenz-Suárez: Biochem. Zeitsch. 1912. Bd. 46. H. 6.
28. Magnus: Medizin. Klinik. 1913. Nr. 27. Jahrg. 9.
29. Minami: Virch. Arch. f. pathol. Anatom. 1912. Bd. 208. H. 1.
30. Miyake: Arch. f. klin. Chir. Bd. 101. H. 1.
31. Naunyn: Grenzgeb. Bd. 14. 1905.
32. Ohly: Boas Arch. Bd. 21. H. 2. 1915.
33. Okada: Mitteil. a. d. med. Fakult. d. Kaiserl. Universit. Tokyo, Japan. Bd. 13. H. 1. 1914.
34. Ohly: Dtsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 29.
35. Pawlow: Nagels Handbuch. Bd. 2. 1907. S. 737.
36. Riegel: Die Erkrankungen des Magens. 1903.
37. Rosenberg: Pflügers Arch. f. d. gesamt. Physiol., Bd. 53. 1893.
38. Rost: Grenzgeb. 1913. Bd. 26. H. 5.
39. Sachs: Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 24.
40. Sato: Zeitschr. f. 15. japan. chirurg. Kongress. 1915.
41. Schmidt: Virch. Arch. Bd. 143.
42. Schmidt: Grenzgeb. Bd. 22.
43. Schüle: Münchn. med. Wochenschr. 1910. Nr. 18.
44. Schütz: Die Methode der Untersuchung d. Magens. 1911. Wiener med. Wochenschr. 1916. Nr. 46.
45. Schütz: Boas Arch. Bd. 14.
46. Starling u. Bayliss: Zentralbl. f. Physiol., Bd. 15. H. 23. 1902–2. Journ. of Physiol., Vol. 128. 1902. u. Vol. 29. 1913.
47. Steinthal: Ergebnisse d. Chir. u. Octhopäd. 1911. Bd. 3.
48. Straus: Dtsche Arch. f. klin. Med. 1895. Bd. 56.
49. Tria: Dtsche Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 101.
50. Weinberg: Boas Arch. Bd. 21. H. 4. 1915.
51. Wilenko: Zentralbl. f. gesamt. Physiol. u. Path. d. Stoffwechsels. 1911. Jahrg. 6.
52. Yukawa: Boas Arch. Bd. 13. H. 5. 1907.
53. Zimmermann: Arch. f. mikr. Anatom. Bd. 52.
54. Zweig: Boas Arch. 1906. Bd. 12.

Aus der I. cnirurg. Klinik der Kaiserl. Universität Kyushu, Japan.
(Direktor: Prof. Dr. H. Miyake.)

Ueber ausgedehnte Resektion des Dünndarmes und zugleich ein Beitrag zur Stoffwechseluntersuchung des betreffenden Falles.

Von

Dr. **R. Toida,**
Assistent der Klinik.

Betreffs der Frage nach der Zulässigkeit ausgedehnter Darmresektionen lauten die Ansichten der einzelnen Autoren durchaus verschieden. So behauptete z. B. Baum, dass die Resektion des Dünndarmes über 137 cm beim Menschen schlimme Folgen nach sich ziehe. Dreesman ist der Ansicht, dass eine Dünndarmresektion von jugendlichen Personen ohne bleibende Störung ertragen könnte. Schlatter glaubt, dass selbst eine 1½ m betragende Darmresektion funktionelle Störungen des Darmes zur Folge habe. Dagegen sollen nach Lauwers die Dünndarmresektionen bis zur Hälfte (besonders, wenn es sich um Ileum handle) und nach Storp bis zu zwei Drittel seiner Länge ein vollkommen zulässiger Eingriff sein. Ja, Axhausen nimmt sogar an, dass die Resektion von 4/5, nämlich 80 Prozent des Dünndarmes beim Menschen entweder die obere Grenze bilde oder ihr sehr nahe stehe.

Bei den Tierexperimenten an Hunden und Katzen kam Senn zu dem Resultate, dass man bei ihnen den Dünndarm von mehr als ein Drittel der gesamten Länge nicht ohne Gefährdung entfernen dürfe. Trzebicky gibt wieder an, dass der Hund die Resektion über die Hälfte des Dünndarmes nicht überstehen könnte. Nach Nagano soll beim Hunde die Resektion von mehr als zwei Drittel des ganzen Dünndarmes nicht ohne Schaden auszuführen sei. Während Dili-

verti-Herbin auf Grund ihrer Experimente an Hunden zu dem gleichen Schlusse wie Trzebicky kamen, behaupteten Evans und Brenizer, dass die Hunde die Resektion von 84,6% des ganzen Dünndarmes vertragen könnten. London, Dmitriew und Monari reszierten auch beim Hunde 7/8 des Dünndarmes mit Erfolg. In neueren Jahren führte Soyesima an 11 Hunden kürzere und längere Resektionen des Dünndarmes aus und kam zu dem Schlusse, dass man beim Hunde unter günstigen Bedingungen bis zu 90% der ganzen Länge des Jejuno-Ileum ohne grosse Nachteile abtragen dürfe.

Stoffwechseluntersuchungen bei ausgedehnten Darmresektionen sind bisher noch wenig ausgeführt worden.

Albu fand beim Ausnutzungsversuche an einem Patienten (200 cm Dünndarmresektion) 1½ Jahre post operationem einen fast normalen Verlust an Fett (10,1%) und an Stickstoff (10,12%) im Kote. Zu einem ähnlichen Resultate kam Sagini, welcher die Stoffwechseluntersuchung bei einem Patienten Ruggi's (330 cm Dünndarm) 1 Jahr nach der Operation ausgeführt hatte. Er fand nämlich 15,3% für den Verlust an Fett und 13,2% für den Verlust an Stickstoff in den Faeces. Plaut fand wieder bei einem Patienten, welchem 192 cm Ileum reseziert worden war, 5 Wochen nach der Operation einen täglichen Verlust von 13,91% Fett und 10,47% Stickstoff. Geisböck konnte bei einer 61 jährigen Patientin Brenner's (540 cm) 2½ Monate und 1½ Jahre post operationem keine abnorme Resorption des Fettes und Eiweisses konstatieren. Spassokukozkaja machte auch ähnliche Erfahrungen wie die der genannten Autoren. Er stellte seine Versuche an einem Patienten von 20 Jahren (318 cm Dünndarm) 2 Monate nach der Operation an und fand ein ganz normales Verhalten für die Ausnutzung des Eiweisses. Vitali, welcher die Funktion des Darmes eines 22 jährigen Patienten (520 cm Dünndarmresektion, Niglisoli's Fall) 22 Tage nach der Operation 23 Tage lang fortgeführt hatte, fand die Fett- und Stickstoffresorption anfangs sehr gestört, späterhin aber fast normal.

Den Angaben der genannten Autoren entgegen konnten Riva-Rocci bei einem Patienten Fantino's (540 cm Ileum) 18 Tage nach der Operation einen erheblichen Verlust an Fett (23%) und Stickstoff (29%) nachweisen. Brugsch fand wieder bei einer 18 jährigen Patientin Axhausen's (475 cm Dünndarm) 16 Tage post operationem beträchtliche Verluste an Fett (36,5%) und Stickstoff (34,2%), dagegen sehr geringe Kohlehydratverluste.

Bei uns in Japan liegt nur eine diesbezügliche Arbeit von Onodera und Yano vor; sie führten ihre Versuche bei einem 57 jährigen Patienten, welchem im Jahre 1910 in unserer Klinik von Herrn Prof. Miyake wegen Darmtuberkulose 225 cm Ileum mitsamt 13 cm Dickdarm entfernt worden war, 2 Monate nach der Operation aus. Ihre Versuche ergaben, dass der Verlust an Fett zu 31,17–31,94% und an Stickstoff zu 29,76–29,98%, also enorm gesteigert war im Gegensatze zu den Kohlehydraten (0,27–0,77%).

Woher kommt nun diese Meinungsverschiedenheit der Autoren über Zulässigkeit der Länge der Darmresektion? Es kommen natürlich verschiedene Momente in Betracht, so die Art der Affektion, die individuelle Konstitution, das Alter, die Stelle des resezierten Darmteiles etz. Ganz besonders aber ist die Ursache darin zu suchen, dass keiner der Autoren ausser Axhausen die wahre Länge des ganzen Dünndarmes gemessen hat, sondern nur die des resezierten, so dass man nicht genau angeben kann, ein wie grosser Teil des Darmes zur ganzen Länge entfernt worden ist. Nach Prof. Miyake ist die Länge des menschlichen Dünndarmes keineswegs der des Körpers resp. des Rumpfes proportional, sondern je nach den Individuen ungemein variabel. Und ferner haben wir von demselben Autor gelernt, dass die Japaner Trotz Kleinheit des Körpers einen relativ langen Darmkanal besitzen. Es versteht sich nun von selbst, dass wenn man die Zulässigkeitsgrenze einer ausgedehnten Darmresektion richtig beurteilen will, man stets so verfahren muss wie es Prof. Miyake betont hat, dass man nämlich bei jedem Falle die wahre Länge des ganzen sowie des resezierten resp. zurückbleibenden Darmes bestimmen muss. Professor Miyake hat ferner darauf aufmerksam gemacht, dass, „wenn auf diese Weise fernerhin verfahren wird man allmählich zu einem sicheren Resultate kommen muss, sobald eine genügende Anzahl genau beobachteter Fälle gesammelt ist." Es sei mir daher gestattet, hier über einen Fall von ausgedehnter Resektion des ganzen Jejunums und eines Teiles vom Ileum, **317** cm gleich **54** Pzt des ganzen Dünndarmes, zu berichten, mit der Absicht, damit einen Beitrag zur Kasuistik zu geben und zur Frage der Resorptionsverhältnisse des übriggebliebenen Darmteiles einen Beitrag liefern zu können.

A. Taniguchi, 31 jähriger Seeman aus Ehimeken. Aufgenommen am 13. 2. 1915. Vater starb im 59. Lebensjahre an Carcinoma ventriculi. Von 7 Geschwistern starb das eine an Herzleiden. Im übrigen ist die Familienanamnese belanglos. Der Patient soll in

seiner Kindheit ganz gesund gewesen sein. Im 22. Lebensjahre litt der Patient an Syphilis, 1 Jahr danach an Kakke, welch letztere bis vor 3 Jahren jährlich wiederholte. Vor 4 Jahren (am 26. 2. 1911) litt der Patient an Appendicitis acuta, welche nach etwa 2-monatlicher Behandelung in einem Krankenhause zurückging. Der Beginn der jetzigen Affektion liegt 6 Jahre zurück. Anfang 1909 bekam der Patient eines Tages plötzlich nach dem Genuss schwerverdaulicher Kost heftige Schmerzen in der Ileozoekalgegend, welche von Erbrechen genossener Massen, Diarrhoen und unbedeutendem Fieber begleitet waren. Dieselbe Beschwerden kehrten in den ersten 2 Jahren im Jahre 4 bis 5 mal zurück. Die Anfälle pflegten stets nach etwa 30 Minuten nach dem Essen aufzutreten, um dann meist etwa 2 Stunden lang zu dauern. Seit 4 Jahren ist der Anfall häufiger aber viel leichter geworden, so dass der Patient nur über dumpfe Schmerzen des Leibes zu klagen hat. Ab und zu trat reichliches Bluterbrechen auf, sodass dann der Patient sehr blass wurde und über allgemeine Schwäche, Kopf- und Lendenschmerzen, Herzklopfen, Schwindel, Schlaf- und Appetitlosigkeit klagte. Der Stuhl war seit 4 Jahren niemals geformt, sondern immer diarrhoeisch, so dass der Patient des Tages 4 bis 5 mal seine Notdurft verrichten musste. Der Patient will, seitdem er das Leiden hat, sichtlich abgemagert sein.

Am 29. Januar 1915 in die erste innere Klinik aufgenommen und am 13. 2. nach unserer Klinik verlegt. Körpertemperatur bis dahin 37 1–38°C.

Status Praesens: Ein mittelmässig gebauter, stark anaemischer Mann von äusserst schlechter Ernährung. In der Lunge ist auskultatorisch nur verschärftes rauhes Exspirium aber kein Rasseln zu konstatieren. Herzdämpfungsfigur etwas nach links verbreitet; Töne rein, nur 2. Aortenton etwas klingend, kein anaemisches Geräusch. Puls klein, etwas frequent aber mässig gespannt. Appetit schlecht. Stuhlgang unregelmässig, täglich 4–10 mal. Im Kote konnte man oft okkulute Blutung nachweisen, aber keine Parasiteneier. Urin klar und sauer, enthält eine Spur von Eiweiss, aber keinen Zucker.

Der Bauch ist mässig aufgetrieben. Auf den ersten Blick fällt uns sofort eine deutliche, dunkel-bräunliche Pigmentierung (Cloasma caloricum) in der Nabelgegend auf, wo der Patient auf Druck leichte Schmerzen spürt. Bei der Palpation ist der Bauch mehr schlaff. An der dem Mac. Burney'schen Punkt entsprechenden Stelle palpiert man im Bauche einen schmalen, strangförmigen Tumor, der bei der Palpation ziemlich bedeutende Schmerzen verursacht. Leber, Milz und Niere zeigen nichts Besonderes.

Operationsbefund: Am 26. 2. 1915 von Herrn Prof. Miyake in allgemeiner gemischter Narkose (Morphium, Chloroform und Aether) operiert.

Laparotomie in der Mittellinie. Im Magen sahen wir nichts Abnormes ausser einer mässigen, spastischen Verengerung des Pylorus, die bei der Operation von selbst aufhörte, und der Verwachsung an der hinteren Bauchwand. Im Jejunum waren von direkt unterhalb der Plica duodenojejunalis im Situ gemessen auf 317 cm langer Strecke zahlreiche stenosierende, tuberkulöse Geschwüre zu konstatieren. Die ganze Dünndarmlänge betrug 586 cm. Mesenterialdrüsen im dementsprechenden Bereiche hyperplasiert aber nicht verkäst. Die Stenosen waren an einigen Stellen mässig stark entwickelt, so dass der betreffende Darmteil ziemlich beträchtlich dilatiert und hyperplasiert war. Da die tuberkulösen Geschwüre sich in überaus reichlicher Zahl vorfanden und die Anastomose wenig zu leisten schien, wurde zur Resektion der erkrankten Darmpartie geschritten. Hierbei wurde das ganze Jejunum und ein Teil des Ileums (von dicht unterhalb der Plica duodenojejunalis 317 cm lang) reseziert und eine zirkuläre Anastomose zwischen dem oralen und aboralen Darmende hergestellt. Der zurückgebliebene Dünndarmteil betrug nur 270 cm (46%). Operation verlief überaus glatt und sauber. Ganze Dauer derselben 1¼ Stunde. Bauchwand durch 2-fachen Etagennähte geschlossen.

Die Appendix war zart, aber lang. In der Mitte war sie durch eine narbige Verwachsung des Mesenteriums der hinteren Bauchwand fixiert und abgeknickt. Da der Patient stark heruntergekommen war und daher eine Beendigung der Operation geboten war, so wurde von der Appendektomie Abstand genommen.

Glatter Verlauf. 8 Tage post operationem Bauchnähte entfernt. Während in den ersten 3 Monaten ab und zu mehrmals am Tage ein diarrhoeischer Stuhl abgesetzt wurde, wurde der Stuhl später mit der Zeit anscheinend fast normal, sodass er von etwa Mitte Juni an täglich nur einmal, höchstens zweimal bei gewöhnlicher Volkskost ausgeschieden wurde. Appetit immer besser. Nach der Operation nahm der Patient von Tag zu Tag an Körpergewicht zu. Während das Körpergewicht vor der Operation (25. 2. 1915) 45½ Kg betrug, erwies es sich nach der Operation wie folgt:

Am 16. 3. 1915 (18 Tage p. op.) 44,6 Kg. Am 17. 4. (1⅔ Monate p. op.) 46,95 Kg. Am 22. 5. (2⅔ Monate p. op.) 500 Kg. Am 12. 6. (3½ Monate p. op.) 52 Kg. Am 3. 7. (4¼ Monate p. op.) 54 Kg. Am 4. 9. (6⅓ Manate p. op.) 58 Kg. Am 1. 1. 1916 (10⅓ Monate p. op.) 60,7 Kg. Am 1. 4. 1916 (1 Jahr und 1⅓ Monate p. op. 62,0 Kg.

Da der allgemeine Zustand des Patienten wie oben erwähnt schon scheinbar völlig in Ordung zu sein schien, führte ich die Stoffwechseluntersuchung beim Patienten am 6. 8. 1915 (5⅓ Monate nach der Operation) aus.

Stoffwechseluntersuchung.

Der Stoffwechselversuch wurde 7 Tage hindurch fortgeführt, welche Tage aus 2 Perioden bestand, nämlich einer Periode aus 4 und einer zweiten aus 3 Tagen. Während der Versuche bekam der Patient gemischte Kost, bestehend aus weich gekochten Reis, Milch, Hühnerei, Rindfleisch, Sojasauce und Zucker, deren Zusammensetzung durch mehrmalige Analyse genau bestimmt worden war. Ausserdem erhielt der Patient täglich 500 ccm Wasser und eine eingemachte Gemüseart. Da aber die Menge der letzteren ganz gering war, so ist diese in den zugeführten Nährstoffen nicht mitgerechnet.

Die Zusammensetzung der Nahrung war folgende:

Tab. 1.

	Stickstoff %	Eiweiss %	Fett %	Kohlehyd. (Stärke) %
Reis	0,9242	5,7763	0,2680	73,0590

	Stickstoff %	Eiweiss %	Fett %	Milchzucker %
Kuhmilch 1.	0,5362	3,3012	3,2344	4,9174
Kuhmilch 2.	0,5348	3,3417	3,2635	4,7500

	Stickstoff %	Eiweiss %	Fett %
Rindfleisch*	5,6855	35,5344	2,9449
Hühnerei	2,0574	12,8588	11,c102

	Stickstoff %	Eiweiss %	Trauben-zucker %
Sojasauce	1,3118	8,1988	5,3333

	Trauben-zucker %
Zucker	92,5926

* Zum Zwecke des Versuches besonders in Konservenbüchse zubereitet.

Methodik der Ausnutzungsversuche.

Man liess den Patienten an den Versuchstagen die gewählte Nahrung morgens um 8½ Uhr, mittags um 12 Uhr und abends um 5 Uhr zu sich nehmen, wie die folgende Tabelle zeigt.

Tab. 2.

	Dat.	Reis g	Milch ccm	Fleisch g	Hühnerei g	Sojasauce ccm	Zucker g
6./VI.	Morgens	150,0	150,0		88,0	10,0	
	Mittags	150,0	150,0	37,0	46,0	10,0	2,0
	Abends	150,0	196,0	37,0	43,0	10,0	2,0
7./VI.	Morgens	150,0	150,0		94,0	10,0	
	Mittags	150,0	150,0	37,5	44,0	10,0	2,0
	Abends	150,0	179,0	37,0	48,5	10,0	2,0
8./VI.	Morgens	150,0	150,0		93,0	10,0	
	Mittags	150,0	150,0	37,5	47,0	10,0	2,0
	Abends	150,0	193,0	37,5	45,0	10,0	2,0
9./VI.	Morgens	150,0	180,0		89,5	10,0	
	Mittags	150,0	180,0	37,0	44,0	10,0	2,0
	Abends	150,0	237,0	37,0	44,0	10,0	2,0
10./VI.	Morgens	200,0	150,0		85,0	10,0	
	Mittags	200,0	150,0	38,5	45,0	10,0	2,0
	Abends	200,0	168,0	38,5	43,5	10,0	2,0
11./VI.	Morgens	200,0	150,0		88,0	10,0	
	Mittags	200,0	150,0	37,0	43,0	10,0	2,0
	Abends	200,0	213,0	37,0	44,0	10,0	2,0
12./VI.	Morgens	200,0	150,0		86,0	10,0	
	Mittags	200,0	150,0	37,0	45,0	10,0	2,0
	Abends	200,0	245,0	37,0	48,0	10,0	2,0

Jeder Tag wurde von 8 Uhr morgens bis 8 Uhr morgens des nächsten Tages gerechnet.

Die Aufsammlung des in 24 Stunden ausgeschiedenen Harns geschah in einem grossen Becherglase, in welches man im voraus eine kleine, beliebige Menge Chloroform gatan hatte, um damit eine Zersetzung vorzubeugen.

Das Körpergewicht des Patienten wurde am Anfang eines jeden Versuchstages unmittelbar nach dem der Patient uriniert hatte, gewogen.

Die Abgrenzung des Kotes geschah durch kleine Menge Sesams durchaus gut. Der Patient erhielt also ca 0,5 g Sesam in Oblaten am 5. 9. und 12. August etwa 5 Stunden nach der Abendkost.

Die tägliche Menge Kot wurde in einer Porzellanschale gewogen und mit etwa 5 ccm resp. noch mehr 1-prozentiger Schwefelsäure vermischt und umgerührt, sodass das betreffende Material überall sauer reagierte. Der gesamte Kot der Untersuchungsperiode wurde dann in einer oder 2 Portionen unter häufigem Umrühren auf dem Wasserbade zur Konstante getrocknet, fein pulverisiert und dann in einer mit Stöpsel versehenen Flasche zur späteren Untersuchung aufbewahrt.

Chemische Analyse der Nahrung und Exkrete.

Die Bestimmung des Stickstoffes geschah nach der Kjeldahl'schen Methode. Zur Bestimmung des Fettes wandte ich die Methode von Kumagawa-Sudo an. Die Bestimmung der Kohlehydrate der Nahrung wurde nach dem Verfahren von Pavy-Kumagawa-Sudo und die der Kohlehydrate der Faezes nach der Pavy und Inaba'schen Modifikation der Kumagawa-Sudo'schen Methode ausgeführt.

Die Resultate der Versuche.

Tab. 3.

Einnahme an einzelnen Nährstoffen.

(1. Periode).

Dat.	Art d. Nahrung	Menge d. Nahrung in g	Stickstoff in g	Eiweiss in g	Fett in g	Kohlehyd. in g
1. Tag (6/8)	Reis	450,0	4,159	25,993	1,206	328,761
	Milch	496,0	2,660	16.374	16,043	20,966
	Fleisch	74,0	4,207	26,296	2,179	
	Hühnerei	177,0	3,642	22,760	19,488	
	Sojasauce	30,0	0,394	2,460		1,499
	Zucker	4,0				3,470
			15,061	93,882	38,916	354,697
2. Tag (7/8)	Reis	450,0	4,159	25,993	1,206	328,761
	Milch	479,0	2,568	15,624	15,493	20,248
	Fleisch	75,0	4,264	26,651	2,209	
	Hühnerei	186,5	3,837	23,982	20,534	
	Sojasauce	30,0	0,394	2,460		1,499
	Zucker	4,0				3,470
			15,222	94.709	39,442	353,978
3. Tag (8/8)	Reis	450,0	4,159	25,993	1,206	328,761
	Milch	493,0	2,644	16,275	15,946	20,840
	Fleisch	75,0	4,264	26,651	2,209	
	Hühnerei	185,0	3,806	23,789	20,369	
	Sojasauce	30,0	0,394	2,060		1,499
	Zucker	4,0				3,470
			15,566	95.767	39,729	354,570
4. Tag (9/8)	Reis	450,0	4,159	25,993	1,206	328,761
	Milch	597,0	3,201	19,689	19,309	25,236
	Fleisch	74,0	4,207	26,296	2,180	
	Hühnerei	177,5	3,652	22,825	19,543	
	Sojasuce	30,0	0,394	2,060		1,499
	Zucker	4,0				3,470
			15,613	96,862	42,238	358,966
	Gesamteinnahme in 4 Tagen		61,162		160,324	1,422,212

Tab. 4.

Einnahme an einzelnen Nährstoffen.

(2. Periode).

Dat.	Art d. Nahrung	Menge d. Nahrung in g	Stickstoff in g	Eiweiss in g	Fett in g	Kohlehyd. in g
5. Tag (10./8.)	Reis	600,0	5,545	34,658	1,608	438,348
	Milch	468,0	2,503	15,639	15,273	19,110
	Fleisch	77,0	4,378	27,362	2,268	
	Hühnerei	173,5	3,569	22,310	19,103	
	Sojasauce	30,0	0,394	2,060		1,499
	Zucker	4,0				3,470
			16,389	102,208	38,252	462,427
6. Tag (11./8.)	Reis	600,0	5,545	34,658	1,608	438,348
	Milch	513,0	2,744	17,143	16,742	20,947
	Fleisch	74,0	4,207	26,296	2,179	
	Hühnerei	175,0	3,601	22,503	19,268	
	Sojasauce	30,0	0,394	2,060		1,499
	Zucker	4,0				3,470
			16,490	102,659	39,797	464,265
7. Tag (12./8.)	Reis	600,0	5,545	34,658	1,608	438,348
	Milch	545,0	2,915	18,212	17,786	22,254
	Fleisch	74,0	4,207	26,296	2,179	
	Hühnerei	179,0	3,683	23,017	19,708	
	Sojasauce	30,0	0,394	2,060		1,499
	Zucker	4,0				3,470
			16,743	104,243	41,282	465,572
	Gsamteinnahme in 3 Tagen		49,622		119,330	1,392,264

Die durchschnittliche, tägliche Einnahme an Kohlehydraten ist also in der 2. Periode um rund 108,5 g grösser als in der 1. Periode, während in Bezug auf Fett und Stickstoff zwischen beiden Perioden kein wesentlicher Unterschied besteht.

Urin: Der Harn war stets bränlich-gelb, klar und sauer und enthielt eine Spur von Eiweiss, sonst aber nichts Pathologisches. Da das Quantum des Eiweisses im Harne ganz gering war, so wurde es bei der Stickstoffbestimmung des Harnes unberücksichtigt gelassen.

Die in 24 Stunden ausgeschiedene Urinmenge sowie ihr Stickstoffgehalt sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tab. 5.

Dat.	Urinmenge ccm	Spezif. Gew. bei 15°C	Beschaffenheit	Stickstoff g	Bemerkung
1. Tag	1800	1,015	Sauer, klar u. bräunlichgelb	8,680	Spur Eiweiss
2. Tag	1140	1,022	do.	9,468	do.
3. Tag	1320	1,022	do.	10,437	do.
4. Tag	1600	1,022	do.	11,758	do.
5. Tag	945	1,020	do.	8,870	do.
6. Tag	1180	1,020	do.	10,899	do.
7. Tag	1360	1,018	do.	10,781	do.

Kot: Während der Versuche setzte der Patient den Stuhl ganz regelmässig täglich einmal um 6 bis 7 Uhr ante Meridiem ab. In den Faezes waren die Speisen gut verdaut, nicht Abnormes wie Schleim, Blut u.s.w. nachzuweisen.

Die Menge sowie die analytischen Daten des Kotes der ersten und zweiten Periode habe ich tabellarisch dargestellt.

Tab. 6.

Periode	Gesamtkot (frisch). g	Gesamtkot (trocken). g	Wassergeh. %
1.	638	160	74,921
2.	484	96	80,165

Tab. 7.

	N-geh. %	N-geh. g	N-geh. pro Tag. g	Fettgeh. %	Fettgeh. g	Fettgeh. pro Tag. g	Kohlehydratgeh. %	Kohlehydratgeh. g	Kohlehydratgeh. pro Tag. g
Trockenkot d. 1. Periode	7,000	11,201	2,800	15,041	24,065	6,016	6,579	10,526	2,632
Trockenkot d. 2. Periode	8,148	7,822	2,607	16,360	15,706	5,235	5,515	5,294	1,765

Tab. 8.

Resorptionsverhältnis.

(1. Periode).

Nährstoffe	Einnahme in g	Ausgabe durch Kot in g	Resorption in %	Verlust im Kote in %
Eiweiss	382 261	70,006	81,687	18,313
Fett	160,324	24,065	84,989	15,011
Kohlehyd.	1422,212	10,526	99,253	0,747

Tab. 9.

Resorptionsverhältnis.

(2. Periode).

Nährstoffe	Einnahme in g	Ausgabe durch Kot in g	Resorption in %	Verlust im Kote in %
Eiweiss	310,140	48,886	84,238	15,762
Fett	119,330	15,706	86,838	13,162
Kohlehyd.	1392,264	5,294	99,620	0,380

Resorption des Wassers.

Der Wassergehalt der Faezes bei normaler Verdauung beträgt im Mittel 73 bis 85 Prozent. Bei meinem Falle beträgt er in der ersten Periode 74,921 Prozent und in der zweiten Periode 80,165 Prozent, sodass die Wasserresorption bei meinem Patienten völlig als normal anzusehen ist (Tab. 6.).

Resorption des Eiweisses.

Der Stickstoffverlust in den Faezes bei Gesunden hängt nach Noorden u. A. stark von der Nahrung ab, ob dieselbe z. B. pflanzenreich oder pflanzenarm ist. Und da exakte quantitative Stoffwechselversuche an Gesunden bei gemischter Nahrung, die ich bei meinem Versuche gewählt habe, bisher noch nicht ausgeführt worden sind, so lässt sich hier schwer eruieren, wie sich der normale Verlust des Stickstoffes im Kote bei solchen Fällen gestaltet. Onodera und Yano nehmen an, dass 18,1 Pzt etwa ein normaler Verlust an Stickstoff in solchen Fällen bei Japanern darstelle. Diese Zahl stellt

den durchschnittlichen Wert dar, den diese Autoren aus den Versuchsergebnissen, bei denen die Versuche mit verschiedensten Nahrungen angestellt worden waren, gezogen haben. Dieser Annahme nach geht die Resorption bei meinem Falle ebenso gut wie bei Gesunden von statten, da ich für den Verlust an Fett in der ersten Periode 18,31 Prozent und in der zweiten Periode 15,762 Prozent feststellen konnte (Tab. 8. und 9.).

Resorption des Fettes.

Auch der normale Verlust des Fettes im Kote kann nach Noorden je nach der Menge des eingeführten Fettes stark variieren. Nach diesem Autor soll der Verlust bei kleinerer Einnahme relativ gross und dagegen bei grösserer Einnahme relativ klein sein, d. h. bei letzterer wird das Fett relativ besser als bei kleinerer Einnahme resorbiert. Wenn wir Noorden folgen, so wird von dem Fett bei Gesunden bei Eingabe von etwa 40 g, wie wir es an den Versuchstagen verabreicht haben, 15 Prozent durch den Kot ausgeschieden. Bei meinem Versuche gingen in der ersten Periode 13,162 Prozent, und in der zweiten Periode 15,011 Prozent des aufgenommenen Fettes verloren, was jedenfalls nach dem Gesagten als eine fast normale Resorption angesehen werden muss (Tab. 8. und 9.).

Resorption der Kohlehydrate.

Wie aus den Tabellen 8 und 9 zu entnehmen ist, zeigt der Kohlehydratverlust in der ersten Periode 0,747 Prozent und in der zweiten 0,38 Prozent (Tab. 8. u. 9.).

Dies deutet darauf hin, dass die Ansnutzung der Kohlehydrate bei unserem Patienten ebenso gut wie bei dem Gesunden vorhanden ist, da nach manchen Autoren ein Verlust an Kohlehydraten im Kote unter 1% durchaus als normal anzusehen ist.

Ein- und Ausgabe des Stickstoffes.

Tab. 10.

Versuchsdauer	Nährstoffe	Einnahme in g	Ausgabe in g		Diff. in g
Erste 4 Tage	Stickstoff	61,162	durch Kot 11,201 / durch Harn 40,226	51,427	+9,735
	Fett	160,324		24,065	+136,259
	Kohlehyd.	1422,212		10,526	+1411,684
Zweite 3 Tage	Stickstoff	49,622	durch Kot 7,822 / durch Hran 30,550	38,372	+11,250
	Fett	119,330		15,706	+103,624
	Kohlehyd.	1392,264		5,294	+1386,970
Gesamte 7 Tage	Stickstoff	110,784	durch Kot 19,023 / durch Harn 70,776	89,799	+20,985
	Fett	279,654		39,771	+239,883
	Kohlehyd.	2814,476		15,820	+2798,656

Tab. 11.

Kalorien der aufgenommenen Nährstoffe.

Dat.	Art d. Nährstoff.	Menge d. Nährstoffe in g	Kalorien	Gesamtkalor.	Kalor. pro 1 Kg Körpergewicht.
1. Tag (6./8)	Eiweiss	93,882	384,917	2201,393	40,061
	Fett	38,916	362,218		
	Kohlehyd.	354,697	1454,257		
2. Tag (7./8)	Eiweiss	94,709	388,307	2206,624	40,863
	Fett	39,442	366,806		
	Kohlehyd.	353,978	1451,511		
3. Tag (8./8)	Eiweiss	95,767	392,646	2215,865	40,215
	Fett	39,729	369,482		
	Kohlehyd.	354,570	1453,737		
4. Tag (9./8)	Eiweiss	96,862	397,134	2251,706	41,090
	Fett	42,238	392,811		
	Kohlehyd.	358,966	1461,762		
5. Tag (10./8)	Eiweiss	102,208	419,053	2670,744	48,825
	Fett	38,252	355,739		
	Kohlehyd.	462,427	1895,952		
6. Tag (11./8)	Eiweiss	102,659	420,901	2694,498	49,079
	Fett	39,797	370,111		
	Kohlehyd.	464,265	1903,486		
7. Tag (12./8)	Eiweiss	104,243	427,394	2720,156	49,547
	Fett	41,282	383,919		
	Kohlehyd.	465,572	1908,843		

Tab. 12.

Kalorien der resorbierten Nährstoffe.

Dat.	Art. d. Nährstoffe	Menge d. Nährstoffe in g	Kalorien	Gesamtkalor.	Kalor. pro 1 Kg Körpergewicht.
1. Tag (6./8)	Eiweiss	76,381	313,163	2062,175	37.528
	Fett	82,855	305,546		
	Kohlehyd.	352,065	1443,466		
2. Tag (7./8)	Eiweiss	77,208	316,550	2067,507	38,287
	Fett	33,380	310,537		
	Kohlehyd.	351,346	1440,520		
3. Tag (8./8)	Eiweiss	78,266	320,891	2076,949	37,674
	Fett	33,668	313,112		
	Kohlehyd.	351,938	1442,946		
4. Tag (9./8	Eiweiss	79,361	325,379	2152,792	37,460
	Fett	36,177	366,442		
	Kohlehyd.	356,334	1460,971		
5. Tag (10./8)	Eiweiss	85,913	352,244	2548,010	46,582
	Fett	33,016	307,051		
	Kohlehyd.	460,662	1888,715		
6. Tag (11./8)	Eiweiss	86,400	349,239	2566,907	46,756
	Fett	34,562	321,419		
	Kohlehyd.	462,500	1896,249		
7. Tag (12./8)	Eiweiss	87,984	360,732	2597,570	47,315
	Fett	36,046	335,231		
	Kohlehyd.	463,807	1901,607		

Betrachten wir die vorstehende Tabelle, so lässt sich erkennen, dass der Stickstoff stets mehr oder weniger im Körper angesetzt wird. Er bleibt also im Mittel 2,998 g pro Tag im Körper zurück, was wohl darauf hindeutet, dass der Patient noch im Rekonvareszenzstadium ist und die Zellelemente sich erholen.

Kalorien der Nährstoffe und Körpergewicht.

Bei meinen Versuchen wurde dem Patienten täglich eine so grosse Menge Nahrung gegeben, dass sie in physiologische Verbrennungs-

wärme umgerechnet 40,061 bis 41,090 Kalorien pro Kg Körpergewicht in Periode 1 und 48,825 bis 49,547 in Periode 2 lieferte (Tab. 11. u. 12).

Wie die Tabelle 13 zeigt, besteht zwischen den Kalorien der Nährstoffe und dem Körpergewicht eine gewisse Beziehung. Wenn nämlich die Kalorien der aufgenommenen Nährstoffe über 48,825 oder die der resorbierten über 46,582 pro Tag und pro Kg Körpergewicht betragen, so nimmt der Patient an Körpergewicht zu, während dagegen, wenn die Kalorienzahl der aufgenommenen unter 41,09 oder die der resorbierten unter 37,46 sinkt, das Körpergewicht eine Abnahme erfährt.

Tab. 13.

Dat.	Kal. d. aufgenom. Nährstoffe pro 1 Kg Körpergew.	Kal. d. resorb. Nährstoffe pro 1 Kg Körpergew.	Körpergew.	Ab- od. Zunahme d. Körpergew.
1. Tag (6./8)	40,061	37,528	54,95	− ,95
2. Tag (7./8)	40,863	38,287	54,00	+1,10
3. Tag (8./8)	40,215	37,674	55,10	− ,30
4. Tag (9./8)	41,090	37,460	54,80	− ,10
5. Tag (10./8)	48,825	46,582	54,70	+ ,20
6. Tag (11./8)	49,079	46,756	54,90	± 0
7. Tag (12./8)	49,547	47,315	54,90	+ ,10
8. Tag (13./8)			55,00	

Körpertemperatur, Puls und Respiration.

Ueber die ist nichts Wesentliches zu sagen.

Alles in allem genommen vermag der Patient die für den Körper nötigen Nährstoffe zu resorbieren.

Wenn wir uns nun der Frage der Zulässigkeit der Resektionslänge des Dünndarmes beim Menschen zuwenden, so glaube ich auf Grund meiner vorliegenden Untersuchungen sowie der Tatsache, sich der Patient selbst nach anderthalb Jahren nach der Operation, trotz Wegnahme des ganzen Jejunums, welch letzterem im Vergleich zum Ileum vom anatomischen sowie auch vom physiologischen Gesichtspunkte aus eine grössere Bedeutung zukommt (Rauber, Nagano, Diliverti-Herbin, Trzebicky), immer noch voller Gesundheit und guter Ernährung erfreut (post op. 16,5 Kg an Körpergewicht

zugenommen), wohl behaupten zu dürfen: Bei normaler Beschaffenheit des zurückbleibenden Darmes werden Resektionen bis zu 54 Prozent des ganzen Dünndarmes ohne bleibenden Nachteil vom menschlichen Organismus vertragen.

Die Behauptung Axhausens aber, dass die Resektion von 4/5 gleich 80% des Dünndarmes (zurückgelassener Dünndarmteil 125 cm) beim Menschen die obere Grenze der erlaubten darstelle oder ihr sehr nahe stehe, ist nur mit Vorsicht aufzunehmen, weil es nach Prof. Miyake sehr zweifelhaft ist, ob die nötige Resorption mit so kurzem Dünndarm, dem Hauptresorptionsort der Nahrung, möglich sei. Und in der Tat ging der Patient Axhausens 6 Monate nach der Operation, nachdem der Patient eine Zeit lang an schlechtem Appetit und leichter Diarrhoe gelitten hatte, zugrunde, was, wie Prof. Miyake schon mit Recht ausgesprochen hat, wohl durch eine grosse Verdauungsstörung verursacht worden zu sein scheint, weil die Ausnutzungsversuche Brugsch's in diesem Falle alle schlechte Ausnutzung zeigte.

Schlusssätze.

1. Es wurde einem 31 jährigen Manne wegen Darmtuberkulose von Prof. Miyake 317 cm des Jejuno-Ileum gleich 54 Pzt desselben (bei der Operation in Situ gemessen 586 cm Gesamtlänge) reseziert.

2. Der postoperative Verlauf war ganz glatt. Während nur in den ersten 3 Monaten nach der Ooperation ab und zu mehrmals am Tage ein diarrhoeischer Stuhl abgesetzt wurde, wurde der Stuhl später mit der Zeit anscheinend fast normal, sodass er seit etwa 3½ Monaten bei gewöhnlicher Volkskost täglich einmal, höchstens zweimal ausgeschieden wurde.

3. Ich führte die Stoffwechseluntersuchungen an diesem Patienten 5⅓ Monate nach der Operation aus und fand die Funktion des zurückbleibenden Darmes ganz normal: Keine abnormen Verluste an Eiweiss (rund 17,38%), an Fett (rund 13,737%), und an Kohlehydrat (rund 0,564%), die verdauende Kraft normal, keine so erhöte Durchtrittsgeschwindigkeit der Ingesta durch den Darm.

4. Der Patient erfreut sich selbst nach anderthalb Jahren nach der Operation voller Gesundheit, sodass der Patient jetzt (1½ Jahren

nach der Operation) über 20 Kg an Körpergewicht zugenommen hat.

5. Auf Grund klinischer Erfahrung sowie der Stoffwechseluntersuchung glaube ich annehmen zu dürfen, dass die Darmresektion etwa bis zu 54% der ganzen Länge des Jejuno-Ileum beim Menschen ein zulässiger Eingriff ist.

Zum Schlusse fühle ich mich verpflichtet, meinem hochverehrten Chef Herrn Prof. Dr. H. Miyake für die Ueberlassung seines Materials und freundliche Unterstützung und dem Vorstand des hiesigen medizinischchemischen Instituts Herrn Prof. Dr. M. Goto, der mir in gütiger Weise die Mittel des Instituts zur Verfügung stellte und ferner Herrn Dr. S. Nakamura, der den Gang der Untersuchung vielfach mit Rat und Tat förderte, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

* * *

Literatur.

1. Albu: Berliner klin. W. 1901. Nr. 50.
2. Derselbe: Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909. Bd. 19.
3. Derselbe: Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1910. Bd. 21.
4. Axhausen: Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909. Bd. 21.
5. Baracz: Arch. f. klin. Chir. Bd. 83. H. 2.
6. Barker: The Lancet 1905. April 22.
7. Barth: Dtsche med. W. 1909. S. 739.
8. Beneke: Dtsche med. W. 1880. Nr. 32. u. 33.
9. Brugsch: Zentralbl. f. klin. Med. Bd. 58.
10. Brugsch: Dtsche med. W. 1909. Nr. 52.
11. Budberg, Boeminghausen u. Koch: Dtsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 42. u. 43.
12. Childe: Brit. med. Journ. 1907. Octob. 5. Ref. in Zentralbl. f. Chir. 1908. S. 150.
13. Denk, Wolfgang: Wiener klin. W. 1907. Nr. 52.
14. Derselbe: Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909, Bd. 20.
15. Derselbe: Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1911. Bd. 22.
16. Diliverti-Herbin: Ref. in Zentralbl. f. Chir. 1904. S. 105.
17. Dreesmann: Berlin. klin. W. 1899. Nr. 16.
18. Dreike: Dtsche Zeitschr. f. Chir. 1895. Bd. 40.
19. Evans u. Brenizer: Ref. in Zentralbl. f. Chir. 1908. S. 547.
20. Fantino, Giuseppe: Ref. in Zentralbl. f. Chir. 1896. Nr. 25.
21. Fischer: Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1906. Bd. 9. Nr. 2.
22. Goebell: Dtsche Zeitschr f. Chir. Bd. 77. S. 608.
23. Karlow: Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1907. Bd. 10. Nr. 13.
24. Koeberle: Zentrabl. f. Chir. 1881. Nr. 16.

25. König: Chemie d. menschl. Nahrung u. Genussmittel. 4. Aufl. Bd. 2.
26. Kukula: Langenbecks Arch. Bd. 60.
27. Lauwers: Ref. in. Zentrabl. f. Chir. 1902. S. 574.
28. Lexer: Berlin. klin. Wochenschr. 1906. S. 610.
29. Lieblein, Viktor: Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 3.
30. Derselbe: Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1911. Bd. 23.
31. London, Dmitriew: Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910. Bd. 65.
32. Lorenz: Wiener klin. Wochenschr. 1906. S. 610.
33. Miyake: Arch. f. klin. Chir. 1910. Bd. 93.
34. Monari: Bruns' Beitr. Bd. 16.
35. Müller: Bruns' Beitr. Bd. 2.
36. Munk: Virch. Arch. 122. 1896.
37. Nagano: Bruns' Beitr. Bd. 38. H. 2.
38. Noorden: Handbuch d. Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl.
39. Obalinski: Arch. f. klin. Chir. Bd. 48.
40. Onodera u. Yano: Mittei. a. d. med. Fakult. d. Kaiserl. Universet. Fukuoka. 1910. Bd. 1. Nr. 2. (japanisch).
41. Park: Ref. in Zentralbl. f. Chir. 1904. Nr. 2.
42. Payr: Arch. f. klin. Chir. Bd. 68. H. 1. 1902.
43. Rauber: Lehrbuch d. Anatomie des Menschen. 7. Aufl.
44. Riva-Rocci: Ref. in Zentralbl. f. Chir. 1896. Nr. 25.
45. Rothe, Hermann: Bruns' Beitr. 1902. Bd. 33.
46. Rubner: Zeitschr. f. Biol. 1879. Bd. 15.
47. Ruggi: Zentralbl. f. Chir. 1896.
48. Schepherd: Ref. in Zentralbl. f. Chir. 1898.
49. Schlatter: Korr. f. Schweizer Aerste. 1899. Nr. 14.
50. Derselbe: Beitr. zur. klin. Chir. Bd. 49. 1906.
51. Senn, Nicholas: Annals of Surgery. 1888. Vol. 7.
52. Soyesima: Dtsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 112. H. 4-6.
53. Spassokukozkaja: Ref. in Zentralbl. f. Chir. 1906. Nr. 24.
54. Staehlin, Edward: Annals of Surgery. 1907. Vol. 45.
55. Stassoff: Bruns' Beitr. 1914. Bd. 89. H. 2 u. 3.
56. Stolz: Dtsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 16.
57. Derselbe: Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 36.
58. Storp: Dtsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 87.
59. Takayasu: Mitteil. d. med. Gesellsch. zu. Tokio. 1909. Bd. 23.
60 Thon: Dtsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 16.
61. Trzebicky: Arch. f. klin. Chir Bd. 48.
62. Vitali: Ref. in Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Md. u. Chir. 1903. Bd. 6. Nr. 11
63. Voit: Zentralbl. f. Biol. 29. 1892.
64. Zusch: Dtsche med. Wochenschr. 1909. S. 739.

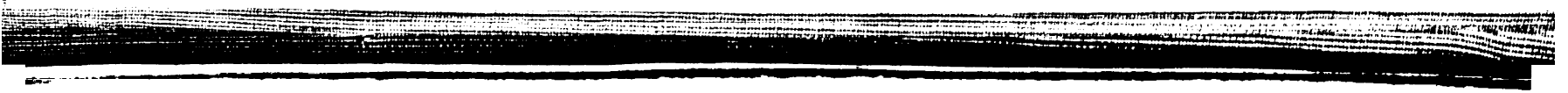
大正六年十一月廿八日印刷
大正六年十二月　一　日發行

編纂兼發行者
九州帝國大學醫科大學

印刷者
野村宗十郎
東京市京橋區築地三丁目十一番地

印刷所
株式會社東京築地活版製造所
東京市京橋區築地二丁目十七番地

賣捌所
丸善株式會社
東京・大阪・京都・福岡・仙臺



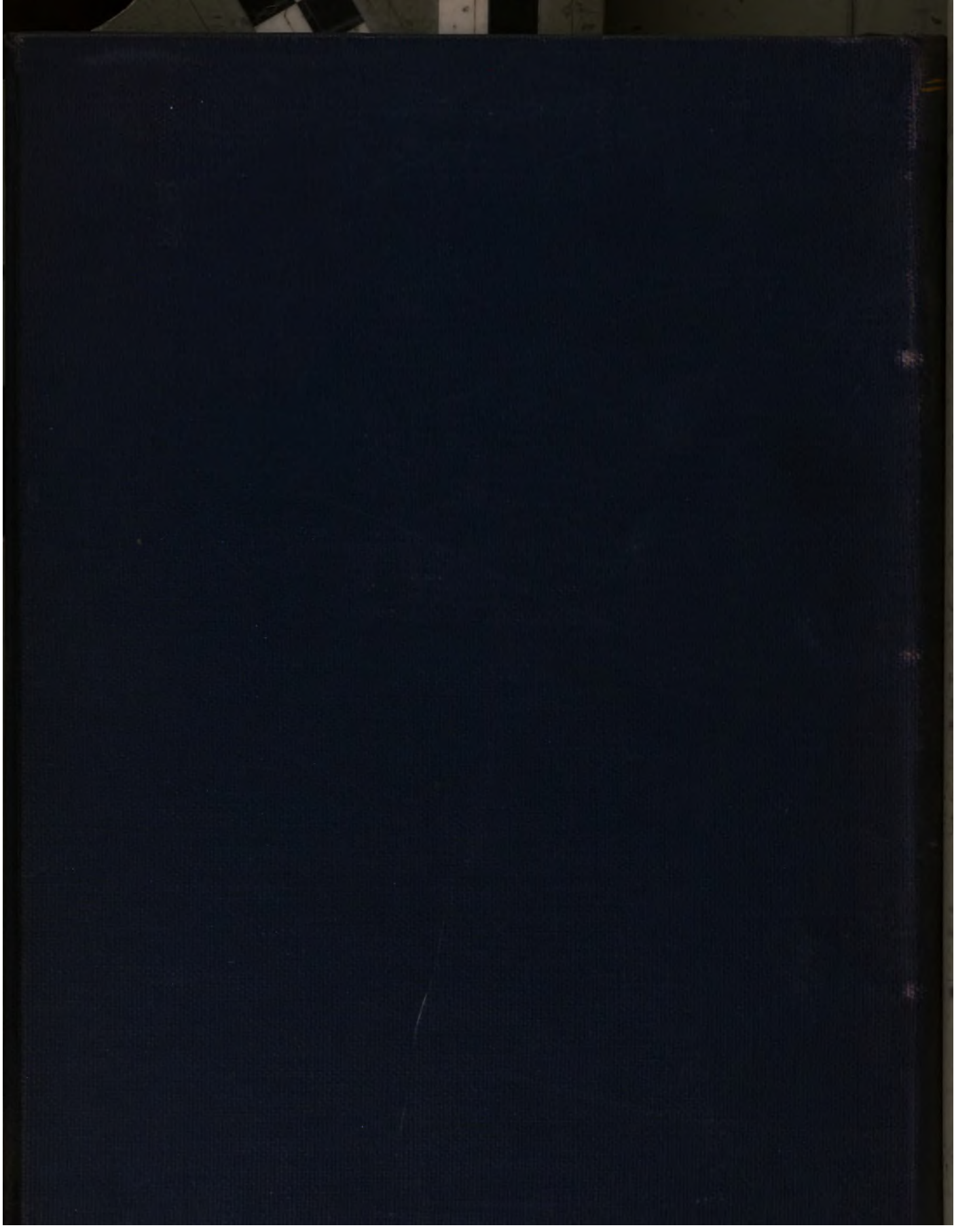
Kyushu imperial univ.
Medical faculty.
Mitteilungen.

1917 R97
K95
v.3

BIOLOGY
LIBRARY
G

E11816

R97
K95
v.3

BIOLOGY
LIBRARY
G

UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY